

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 7 月 26 日 (26.07.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/53305 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07F 9/568, C07D  
513/04, 519/00, A61K 31/429, A61P 31/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/00439

(22) 国際出願日: 2001 年 1 月 24 日 (24.01.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2000-15105 2000 年 1 月 24 日 (24.01.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 明治製菓株式会社 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) [JP/JP]; 〒104-8002 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐々木鋭郎

(SASAKI, Toshiro) [JP/JP]. 安藤 孝 (ANDO, Takashi) [JP/JP]. 渥美國夫 (ATSUMI, Kunio) [JP/JP]; 〒222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 吉武賢次, 外 (YOSHITAKE, Kenji et al.); 〒100-0005 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).

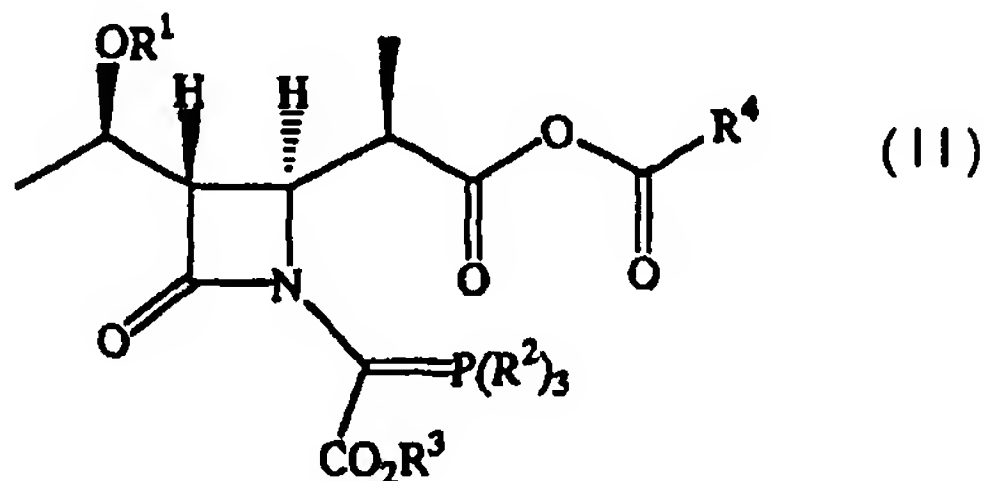
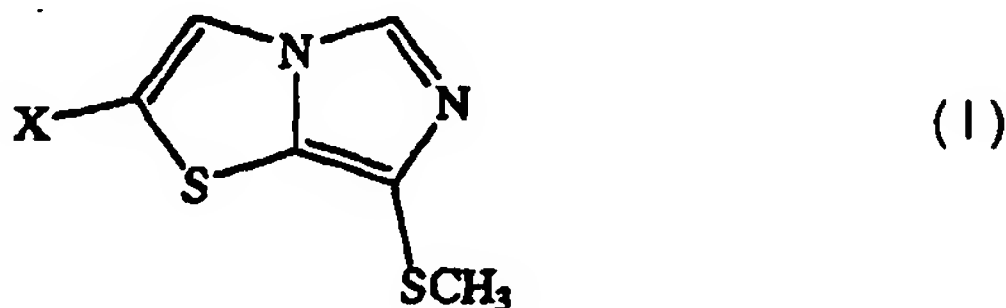
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,

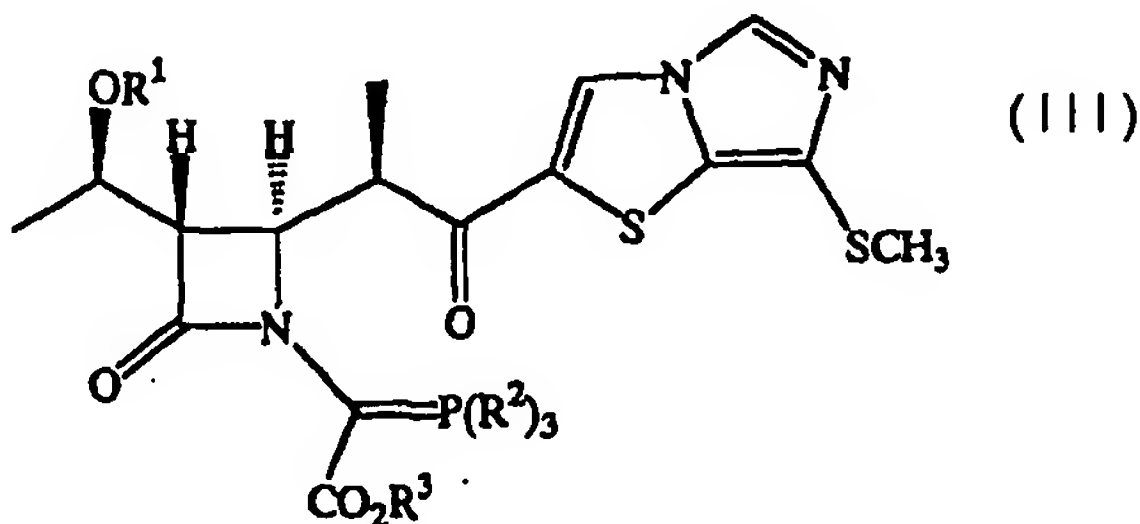
[続葉有]

(54) Title: PROCESSES FOR THE PREPARATION OF CARBAPENEM DERIVATIVES

(54) 発明の名称: カルバペネム誘導体の製造法



(57) Abstract: The invention provides processes for preparing carbapenem derivatives having substituted imidazo[5,1-b]thiazolyl groups at the 2-position of carbapenem ring efficiently in safety at a low cost, and intermediates to be used in the processes. Specifically, a process for the preparation of compounds of the general formula (III), which comprises reacting a reaction mixture obtained by treating a compound of the general formula (I) with a Grignard reagent with a compound of the general formula (II) wherein X is halogeno; R<sup>1</sup> is H or a hydroxyl-protecting group; R<sup>2</sup> is optionally substituted alkyl or optionally substituted aryl; R<sup>3</sup> is a carboxyl-protecting group or a group hydrolyzable *in vivo*; and R<sup>4</sup> is optionally substituted alkyl or optionally substituted phenyl.



[続葉有]



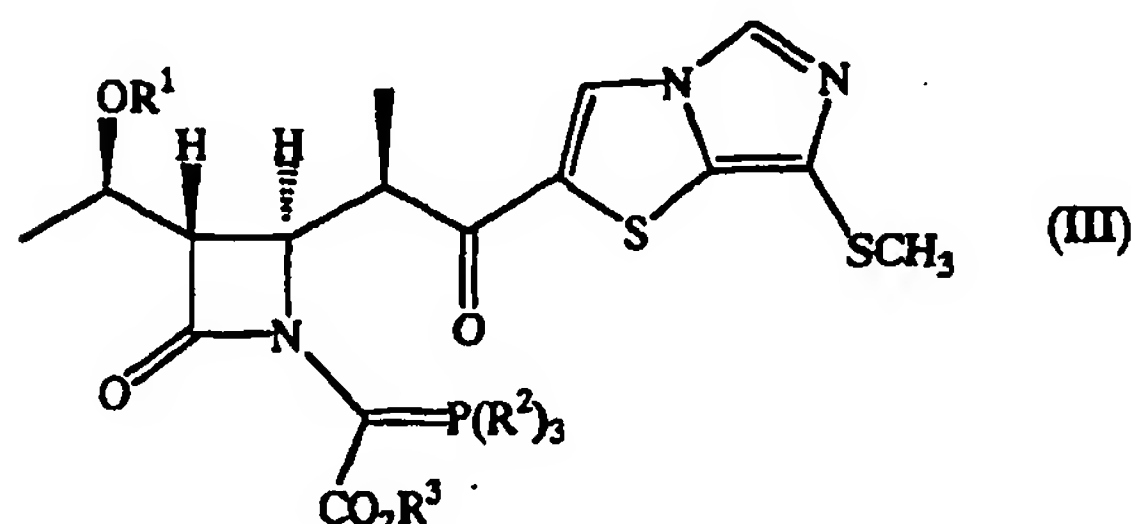
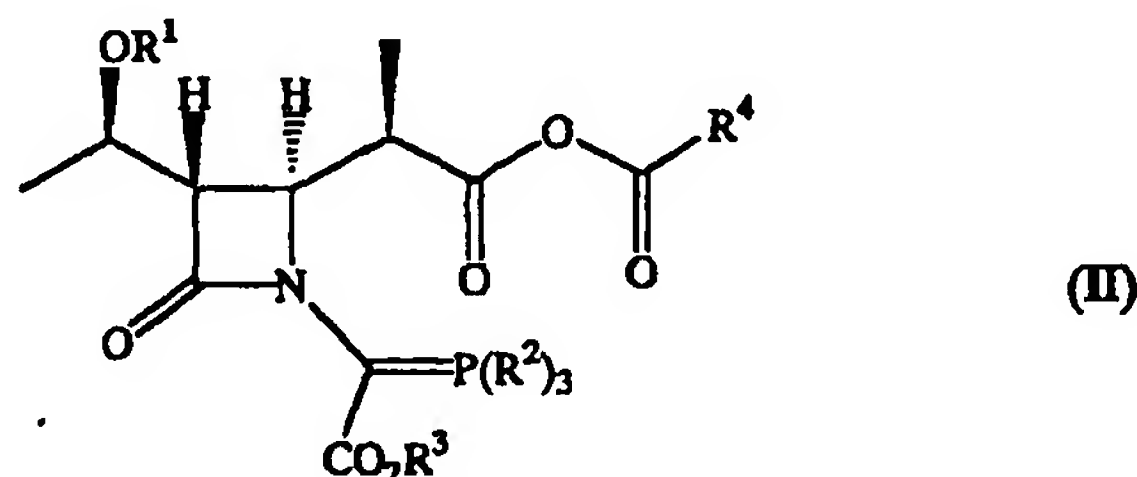
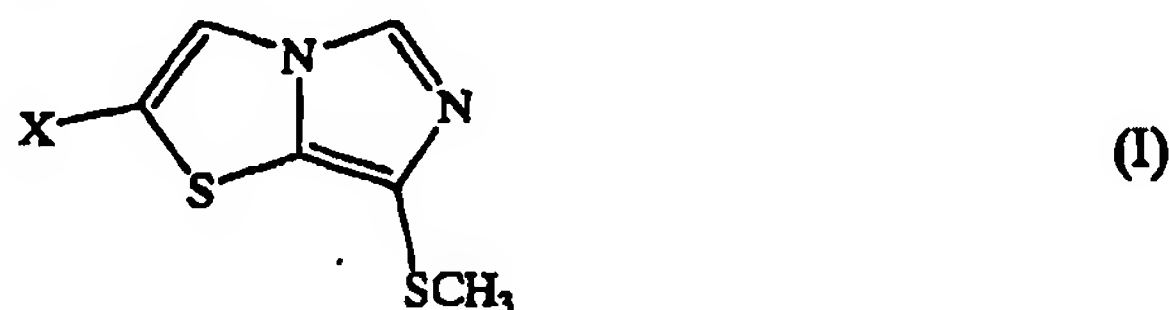
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類：  
— 国際調査報告書

(57) 要約:

本発明は、カルバペネム環上の2位に置換イミダゾ[5, 1-b]チアゾール基を有するカルバペネム誘導体を、効率的に、安全に、かつ安価に製造する方法およびその製造法に用いる中間体の提供をその目的としている。本発明による製造法は、式(I I I)の化合物の製造法であって、式(I)の化合物をグリニア試薬で処理した反応混合物と、式(I I)の化合物とを反応させる工程を含んでなる、製造法である。



[Xはハロゲン原子を表し、R<sup>1</sup>はHまたは水酸基の保護基を表し、R<sup>2</sup>は置換可能なアルキルまたは置換可能なアリール基を表し、R<sup>3</sup>はカルボキシル基の保護基または生体内で加水分解され得る基を表し、R<sup>4</sup>は置換可能なアルキルまたは置換可能なフェニル基を表す。]

## 明 細 書

## カルバベネム誘導体の製造法

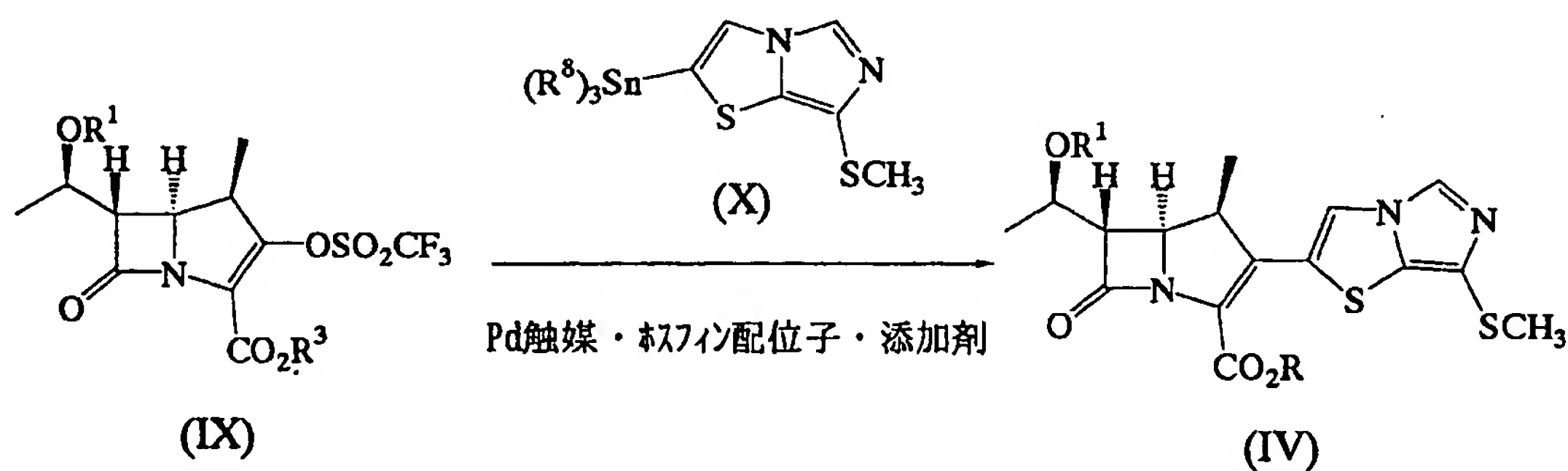
## 発明の背景

発明の分野

本発明は、優れた抗菌力と広範囲スペクトルを有する、2-（7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル）カルバベネム誘導体の新規製造法およびその中間体に関する。

関連技術

W O O 0 / 0 6 5 8 1号において、カルバベネム環上の2位に置換イミダゾ[5, 1-b]チアゾール基を有するカルバベネム誘導体が、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌、MRSA（メチシリン耐性ブドウ球菌）、耐性緑膿菌、PRSP（ペニシリン耐性肺炎球菌）、腸球菌およびインフルエンザ菌に対しても強い抗菌力を有し、かつDHP-1（腎デヒドロペプチダーゼ-1）に対して高い安定性を有するとの知見が報告されている。これら誘導体の製法として、下記に示す方法が開示されている。



[上記式中、R<sup>1</sup>は、水素原子または水酸基の保護基を表し、R<sup>2</sup>は、カルボキシル基の保護基、または生体内で加水分解され得る基を表し、R<sup>3</sup>は、低級アルキル基を表し、Rは、生体内で加水分解され得る基を表すかまた、-CO<sub>2</sub>Rとしてカルボキシル基またはカルボン酸アニオンの塩を表す。]

すなわち、式（IX）の化合物に、パラジウム触媒、ホスフィン配位子、添加剤の存在下、式（X）の化合物と反応させた後、脱保護を行い、必要に応じて生

体内で加水分解され得るエステル残基の導入等を経て式 (I V) の化合物を得ることができる。

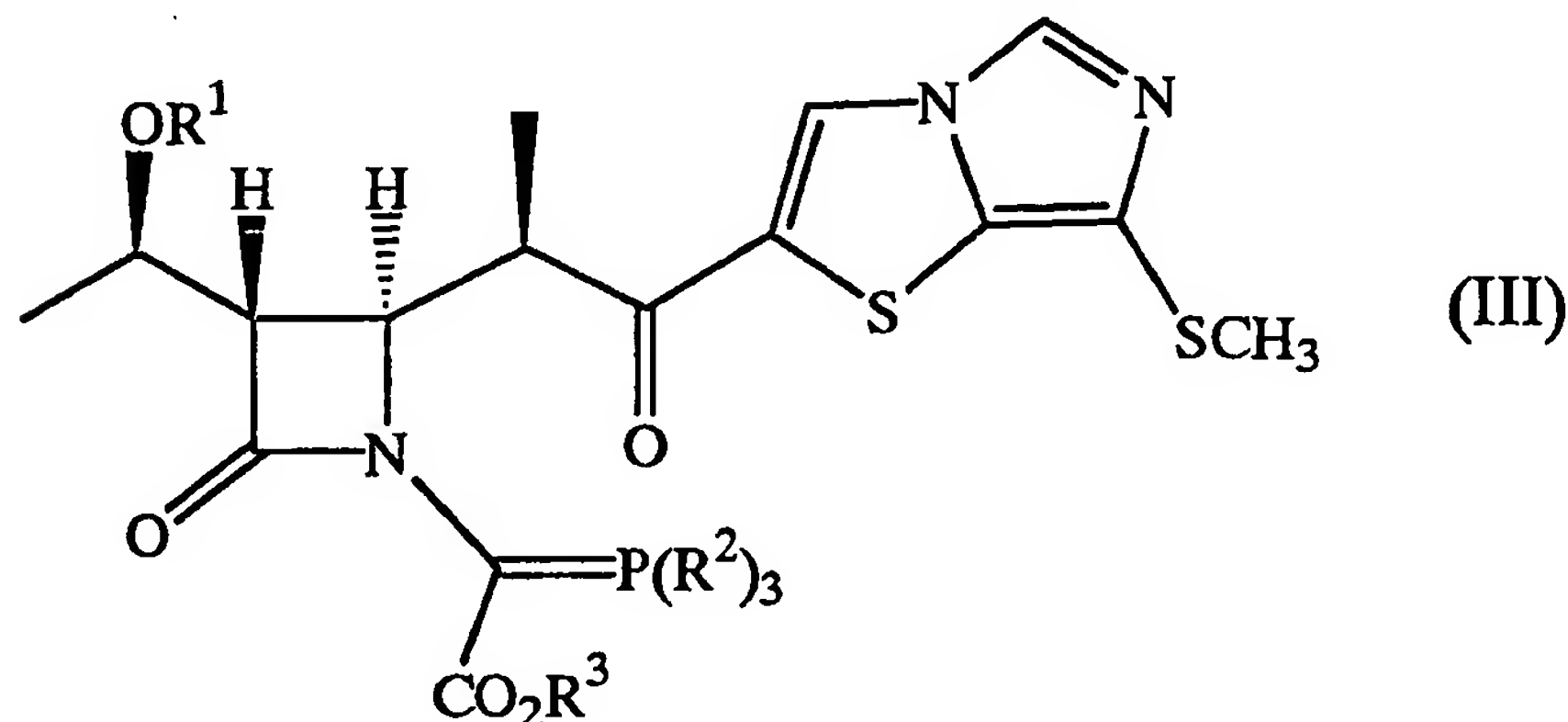
上記製法において、式 (X) の化合物、および該化合物を調製する際に用いる塩化トリアルキルすず等の試薬は有機すず化合物に属するものであって、高い毒性を有している。また、式 (I X) の化合物と式 (X) の化合物との反応の際用いるパラジウム触媒、ホスフィン配位子は高価であった。

### 発明の概要

本発明は、カルバペネム環上の 2 位に置換イミダゾ [5, 1-b] チアゾール基を有するカルバペネム誘導体を、安全性および経済性の点において有利に製造する方法およびその製造法に用いる中間体の提供をその目的としている。

本発明者らは、カルバペネム誘導体の製造中間体であるある種の置換イミダゾ [5, 1-b] チアゾールをグリニア試薬で処理し、得られた混合物を他の製造中間体と反応させることにより、カルバペネム誘導体を効率よく、安全に、かつ安価に製造できることを見いだした。本発明はこの知見に基づくものである。

本発明による製造法は、式 (I I I) の化合物：



[上記式中、

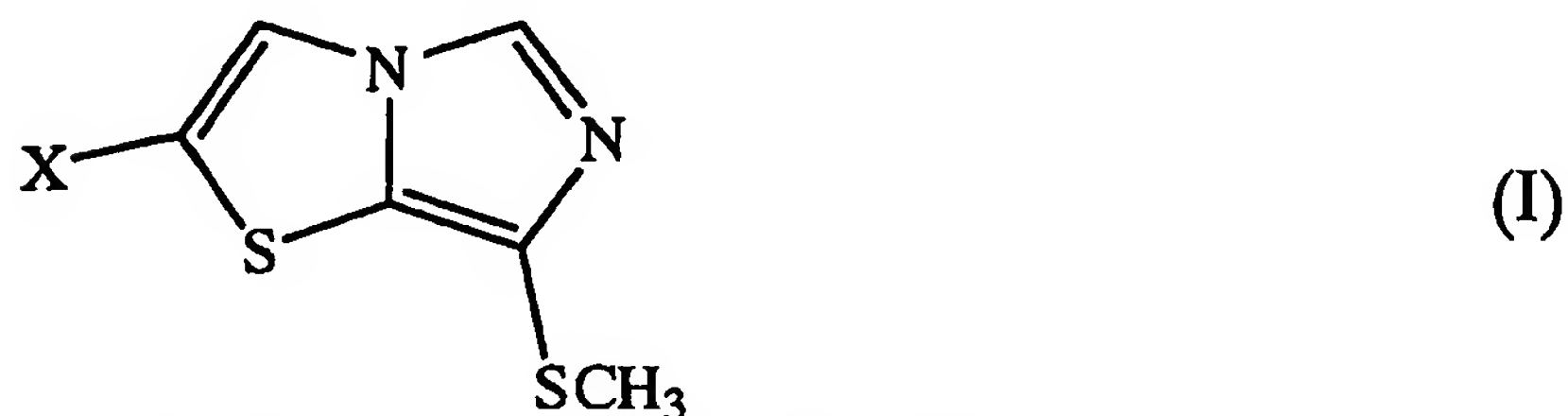
R¹は、水素原子または水酸基の保護基を表し、

R²は、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子または低級アルキル基（このアルキル基は1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよいアリール基を表し、

R'は、カルボキシル基の保護基、または生体内で加水分解され得る基を表す。]

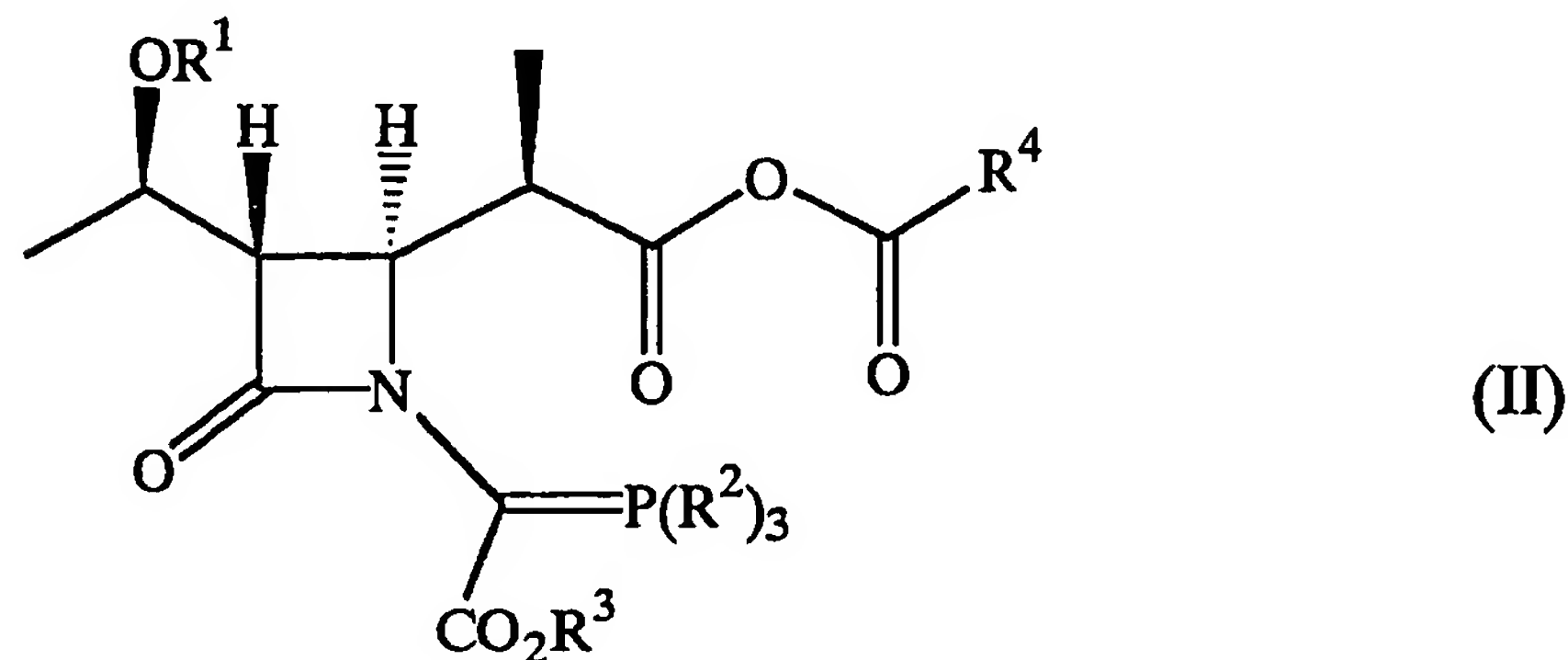
の製造法であって、

式 (I) の化合物：



[上記式中、Xは、ハロゲン原子を表す。]

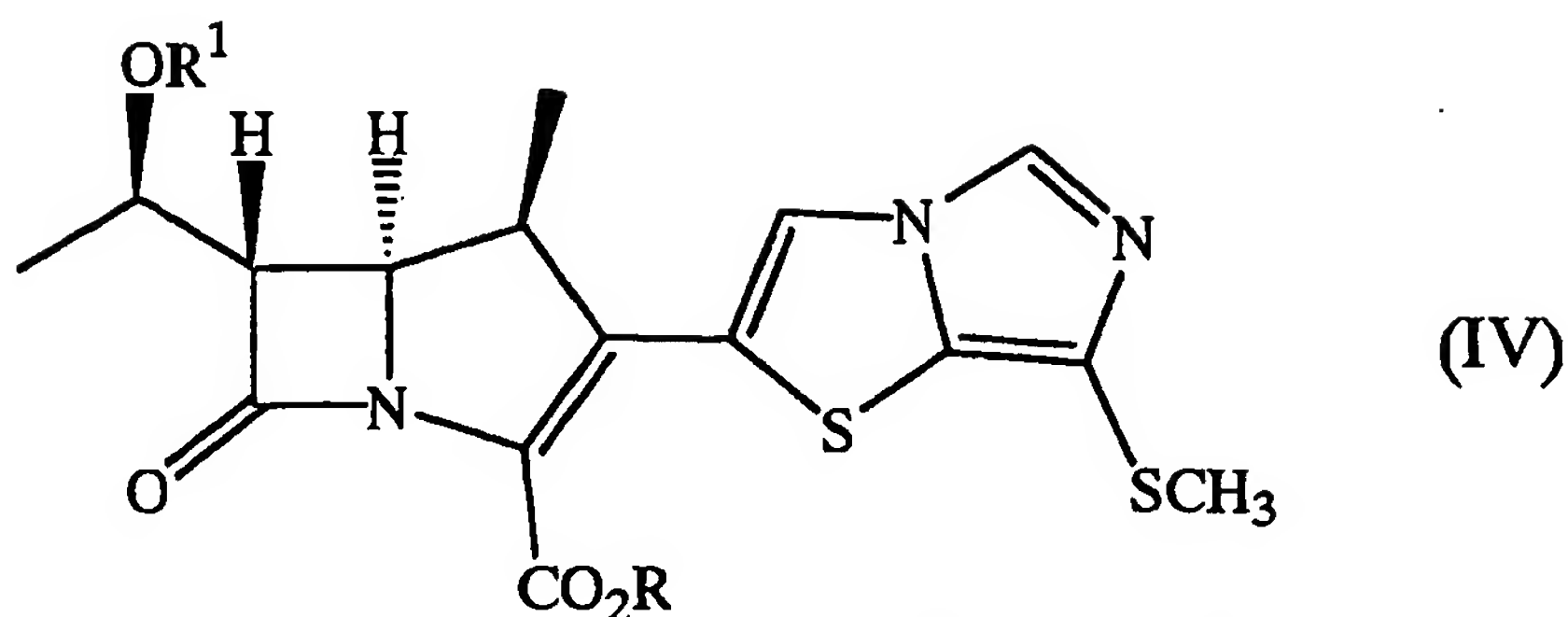
をグリニア試薬で処理した反応混合物と、式 (II) の化合物：



[上記式中、R'は、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルコキシ基、および-NR'R' (R'およびR'は、同一または異なってもよく、低級アルキル基を表すか、あるいはR'およびR'が一緒になって-(CH2)n-基 (nは2～6の整数) を表す。) からなる群から選択される同一または異なってもよい1以上の基で置換されていてもよいフェニル基を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は式 (III) で定義した内容と同義である。]

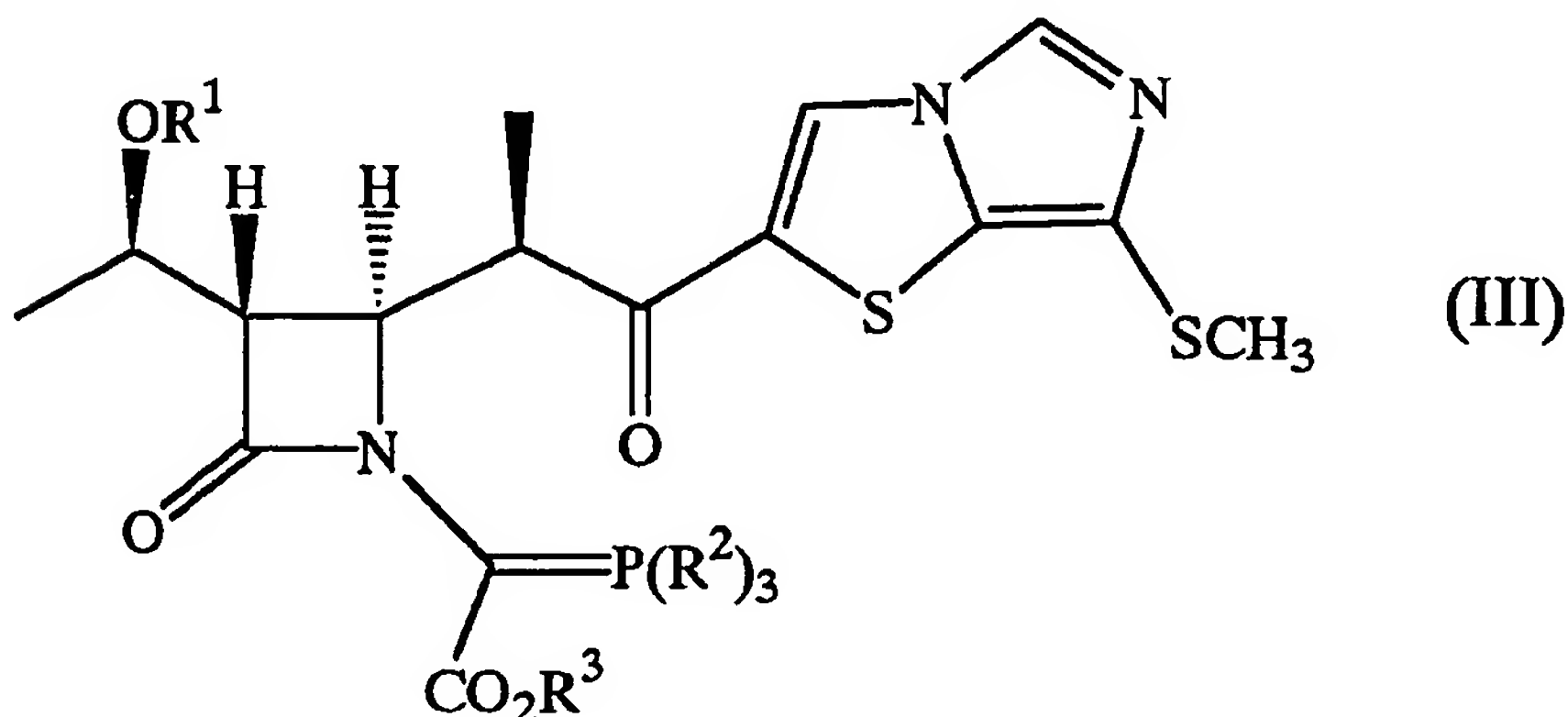
とを反応させる工程を含んでなる、製造法である。

本発明による製造法はまた、式 (IV) の化合物：



[上記式中、R'は、水素原子または水酸基の保護基を表し、Rは、水素原子または生体内で加水分解され得る基を表すか、あるいは製薬学的に許容される塩を形成するカチオンを表す。] の製造法であって、

式 (III) の化合物



[上記式中、

R'は、水素原子または水酸基の保護基を表し、

R'は、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子または低級アルキル基（このアルキル基は1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよいアリール基を表し、

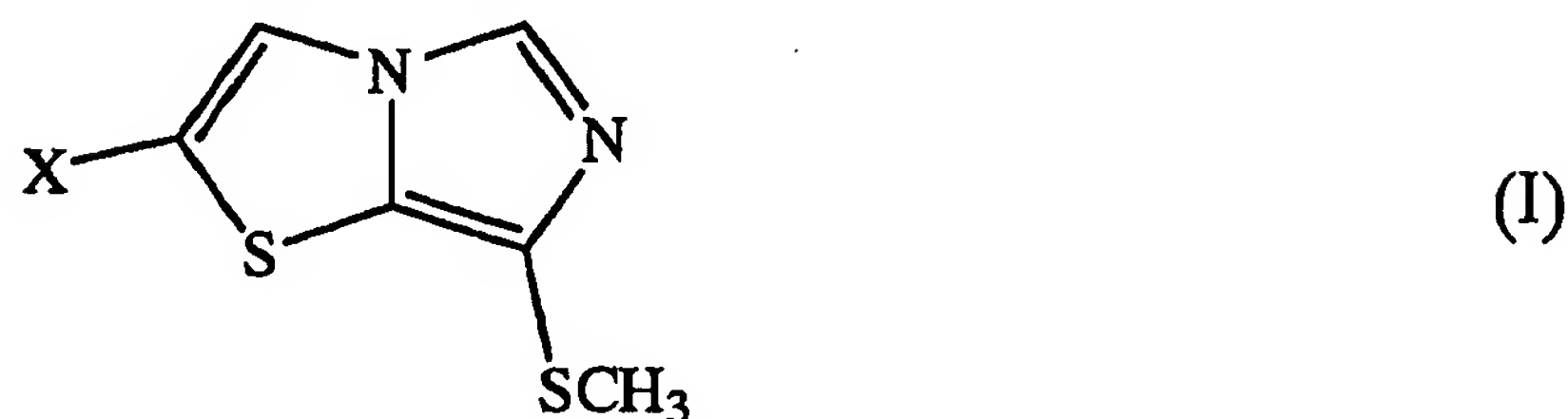
R'は、カルボキシ基の保護基、または生体内で加水分解され得る基を表す。]

を環化反応に付してカルバベネム環を形成させる工程と

必要であれば、保護基を除去する工程および／または生体内で加水分解され得るエステル残基を導入する工程および／または基-CO₂Rにおいて製薬学的に許容される塩を形成させる工程と

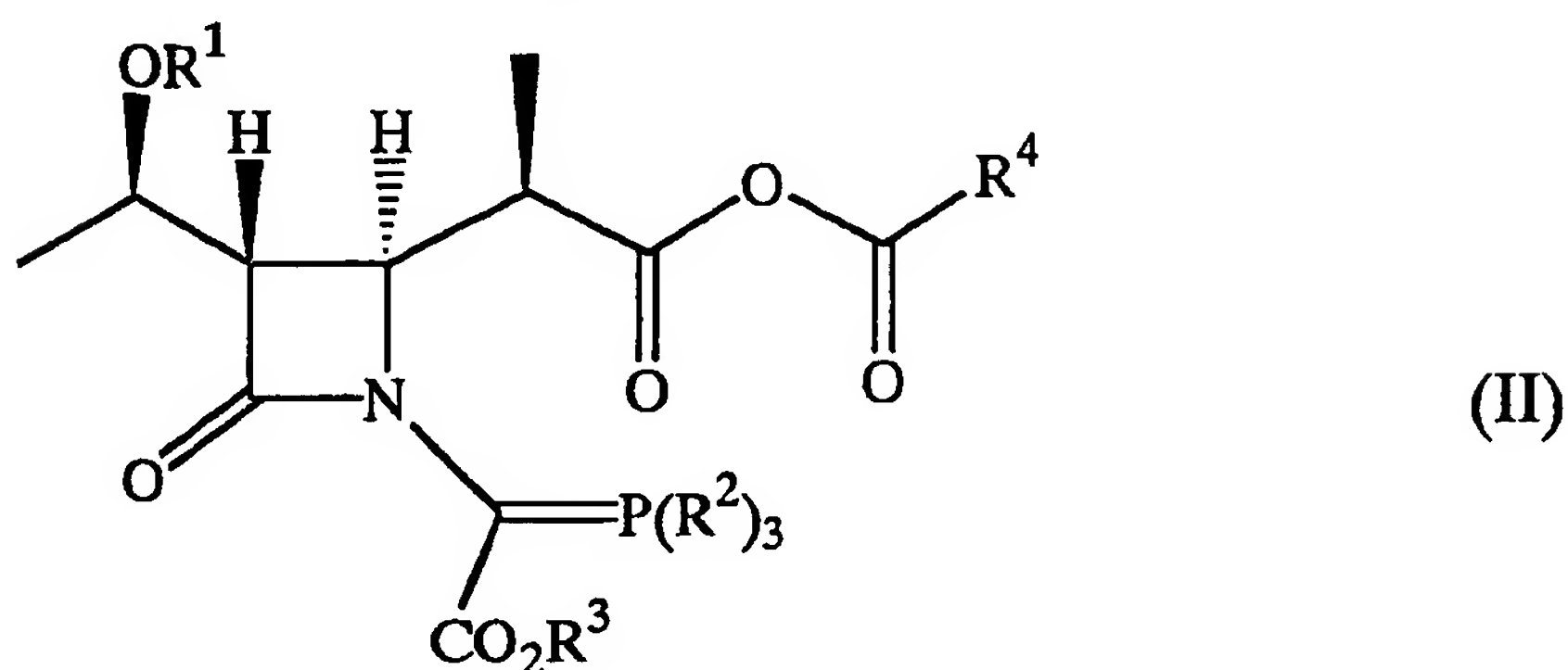
を含んでなる製造法である。

本発明による中間体は、式 (I) の化合物である。



[上記式中、Xは、ハロゲン原子を表す。]

本発明による中間体は、式 (II) の化合物である。



[上記式中、

R<sup>1</sup>は、水素原子または水酸基の保護基を表し、

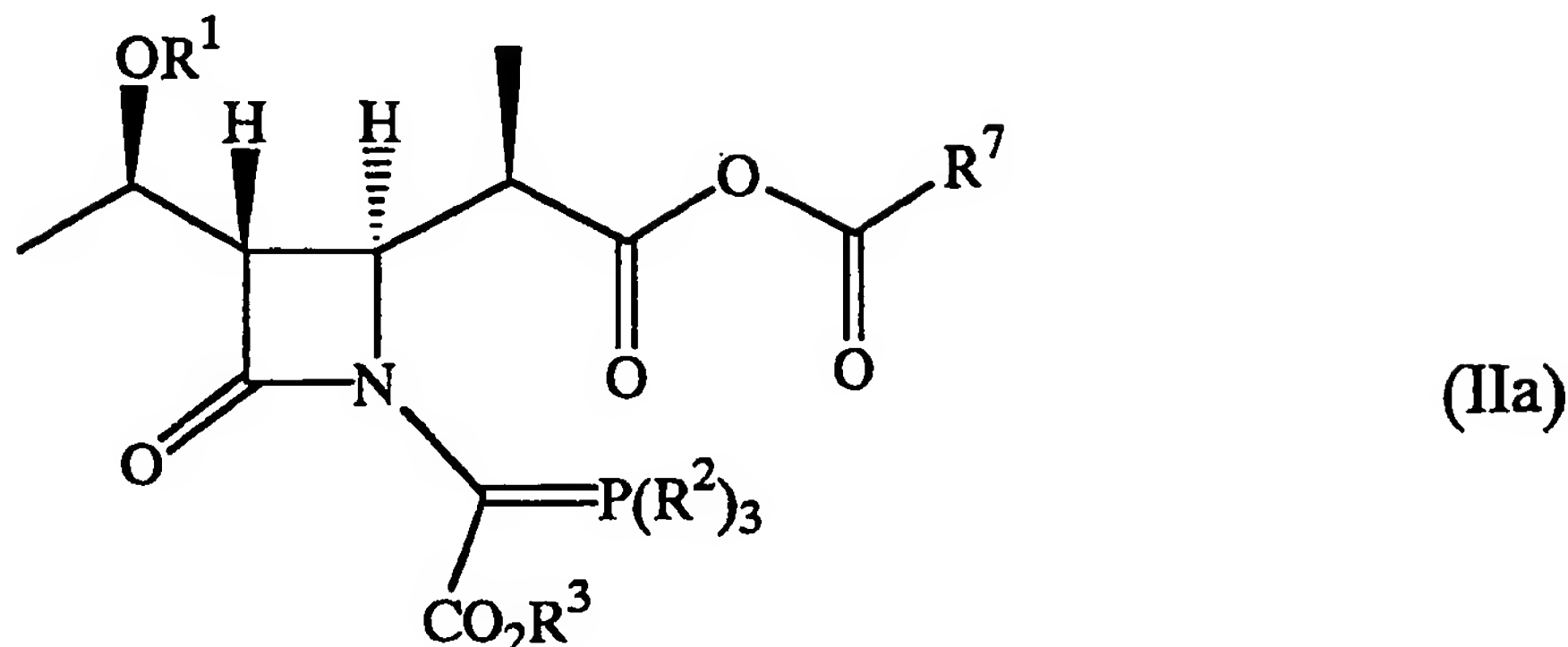
R<sup>2</sup>は、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子または低級アルキル基（このアルキルは1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよいアリール基を表し、

R<sup>3</sup>は、カルボキシ基の保護基、または生体内で加水分解され得る基を表し、

R<sup>4</sup>は、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルコキシ基、および-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>（R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、同一または異なっていてもよく、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基を表すか、あるいはR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が一緒になって-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-基（nは2～6の整数）を表す。）からなる群から選択される同一または異なっていてもよい1以上の基で置換されていてもよいフェニル基を表す。]



本発明による中間体は、式 (IIa) の化合物である。



[上記式中、

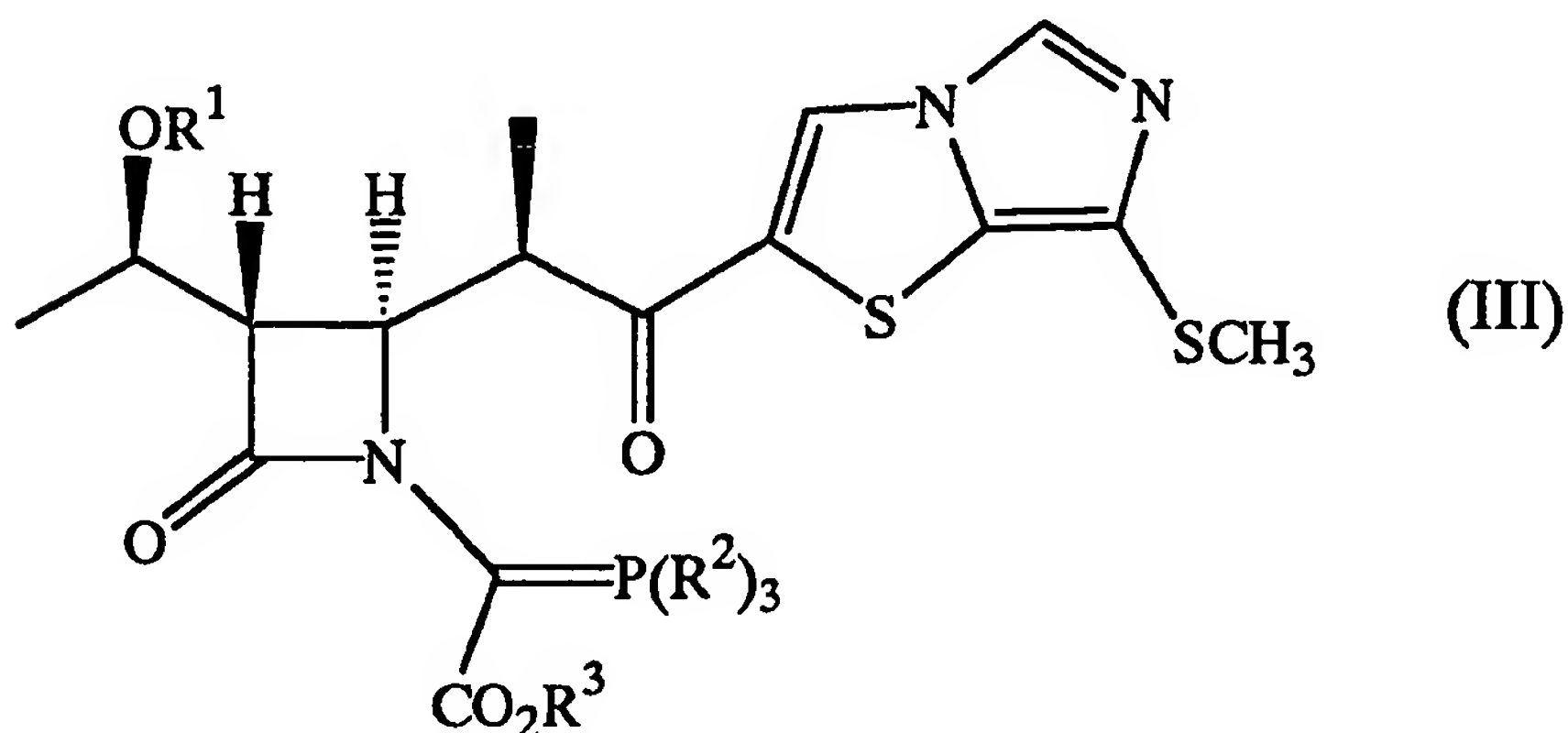
$\text{R}^1$ は、水素原子または水酸基の保護基を表し、

$\text{R}^2$ は、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子または低級アルキル基（このアルキルは1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよいフェニル基を表し、

$\text{R}^3$ は、カルボキシル基の保護基、または生体内で加水分解され得る基を表し、

$\text{R}^7$ は、低級アルコキシ基または基  $-\text{NR}^1\text{R}^2$  ( $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は、同一または異なってもよく、低級アルキル基を表すか、あるいは $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ が一緒になって  $-(\text{CH}_2)_n-$ 基 ( $n$ は2～6の整数)を表す。)で置換されていてもよいフェニル基を表す。]

本発明による中間体は、式 (III) の化合物である。



[上記式中、

$\text{R}^1$ は、水素原子または水酸基の保護基を表し、



R'は、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子または低級アルキル基（このアルキルは1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよいアリール基を表し、

R'は、カルボキシ基の保護基、または生体内で加水分解され得る基を表す。]

式(I)、式(II)、式(IIa)、および式(III)の化合物はカルバペネム系抗生物質の製造中間体として有用である。

### 発明の具体的説明

本明細書において、基または基の一部（例えば低級アルコキシ基のアルキル部分）を構成するアルキル基は、特に言及しない場合には、直鎖、分岐、環状、あるいはこれらの組合せのC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。低級アルキル基は、好ましくは、C<sub>1-4</sub>アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基が挙げられる。

基または基の一部としての低級アルキル基の一または二以上の水素原子は塩素原子等のハロゲン原子により置換されていてもよい。置換された低級アルキル基は、好ましくは、2-クロロ-1, 1-ジメチルエチル基である。

アルケニル基に含まれる二重結合の数は特に限定されない。アルケニル基は、特に言及しない場合には、直鎖状、分枝鎖状、環状、またはそれらの組み合わせのいずれであってもよく、好ましくは直鎖状、分枝鎖状である。アルケニル部分に含まれる二重結合はZ配置またはE配置のいずれでもよい。

ハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子（好ましくは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）を意味する。

本明細書において、基または基の一部を構成するアリール基は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-アンスリルナフチルなどの6～14員芳香環（例えば、単環式、二環式、または三環式芳香環、好ましくはフェニル）を意味する。

R'が表す水酸基の保護基としては、t-ブチルジメチルシリル基、トリメチル

シリル基、トリエチルシリル基等のシリル基、4-ニトロベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基等の置換ベンジルオキシカルボニル基などが挙げられる。

R<sup>2</sup>が表す低級アルキル基は、好ましくは、n-ブチル基である。

R<sup>2</sup>が表すアリール基は、好ましくは、フェニル基である。

R<sup>2</sup>が表すアリール基の一または二以上の水素原子は置換されていてもよく、置換されたアリール基の具体例としては、o-メチルフェニル、m-メチルフェニル、p-メチルフェニル、4-フルオロフェニルが挙げられる。

R<sup>3</sup>が表すカルボキシ基の保護基としては、4-ニトロベンジル基、4-メトキシベンジル基、ジフェニルメチル基等のアラルキル基、アリル基等のアルケニル基、t-ブチルジメチルシリル基等のシリル基が挙げられる。

R<sup>1</sup>またはRが表す生体内で加水分解され得る基としては、生体内のエステラーゼ等の酵素により分解される基をいい、好ましくは、エステル残基である。このようなエステル残基の例としては、C<sub>1-11</sub>アルキル基、アリールカルボニルオキシ低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、低級シクロアルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、低級シクロアルキル低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、ジシクロヘキシルメチルカルボニルオキシ低級アルキル基、アダマンタンカルボニルオキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、低級シクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、低級シクロアルキルオキシカルボニルオキシ（低級シクロアルキル）メチル基、低級シクロアルキル低級アルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、アダマンチルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、芳香環上に置換基を有してもよい2-インダニルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、アリールオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、芳香環上に置換基を有してもよい5-インダニルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、2-オキソ-5-低級アルキル-1,3-ジオキサレン-4-イルメチル基、芳香環上に置換基を有してもよい3-フタリジル基、芳香環上に置換基を有してもよい2-(3-フタリジリデン)エチ

ル基等の常用のものが挙げられ、好ましくは、ベンゾイルオキシメチル、1-（ベンゾイルオキシ）エチル、1-（2-メチルベンゾイルオキシ）エチル、4-tert-ブチルベンゾイルオキシメチル、2, 4, 6-トリメチルベンゾイルオキシメチル、4-（N, N-ジ-n-プロピルアミノスルホニル）ベンゾイルオキシメチル、1-〔4-（N, N-ジ-n-プロピルアミノスルホニル）ベンゾイルオキシ〕エチル、2-ナフチルカルボニルオキシメチル、1-アダマンチルカルボニルオキシメチル、1-（1-アダマンチルカルボニルオキシ）エチル、シクロヘキシル（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）メチル、（1R, 2S, 5R）-（1）-メンチルオキシカルボニルオキシメチル、（1S, 2R, 5S）-（d）-メンチルオキシカルボニルオキシメチル、1-〔（シクロヘキシルエトキシ）カルボニルオキシ〕エチル、2-アダマンチルオキシカルボニルオキシメチル、1-（2-フェニル-1-エチルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（4-メチルフェノキシカルボニルオキシ）エチル、1-（2-メチルフェノキシカルボニルオキシ）エチル、1-（2-エチルフェノキシカルボニルオキシ）エチル、1-〔2-（2-プロピル）フェノキシカルボニルオキシ〕エチル、1-（2, 4-ジメチルフェノキシカルボニルオキシ）エチル、1-（2, 5-ジメチルフェノキシカルボニルオキシ）エチル、1-（3, 5-ジメチルフェノキシカルボニルオキシ）エチル、1-（2, 3, 5-トリメチルフェノキシカルボニルオキシ）エチル、1-（2, 6-ジメチルフェノキシカルボニルオキシ）メチル、2-メチル-1-（フェノキシカルボニルオキシ）-1-プロピル、1-（2-メトキシフェノキシカルボニルオキシ）エチル、1-（1-ナフトキシカルボニルオキシ）エチル、（インダン-5-イル）オキシカルボニルオキシメチル、1-〔（インダン-5-イル）オキシカルボニルオキシ〕エチル、1-〔（インダン-5-イル）オキシカルボニルオキシ〕-1-プロピルである。

また、上記のエステル残基が芳香環上に置換基を有してもよい2-インダニルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、芳香環上に置換基を有してもよい5-インダニルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、芳香環上に置換基を有してもよい3-フタリジル基、芳香環上に置換基を有してもよい2-（3-フタリジリデン）エチル基であるときの置換基の例としては、低級アルキル基、ハロゲン

原子、ニトロ基、シアノ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ基、水酸基、アミノ基、N-低級アルキルアミノ基、ホルミル基、低級アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、カルバモイル基、N-低級アルキルカルバモイル基、N, N-ジ低級アルキルアミノカルボニル基、アミノスルホニル基、(N-低級アルキルアミノ)スルホニル基、(N, N-ジ低級アルキルアミノ)スルホニル基、(N-低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(N, N-ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、アリール基からなる群から選択される基が挙げられ、好ましくは低級アルコキシ基、水酸基、ホルミルアミノ基、カルバモイル基である。

基-CO<sub>2</sub>Rはカルボン酸アニオンの塩を表す。このような塩としては、製薬学的に許容される塩が挙げられ、例えば、無機塩や有機塩が挙げられる。すなわち、Rは製薬学的に許容される塩を形成するカチオン、例えば、無機塩および有機塩を形成するカチオン、であることができる。このような無機塩および有機塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムのような金属との無機塩、およびアンモニウム塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンのような有機塩基との塩が挙げられ、好ましくはナトリウム塩またはカリウム塩である。

R'が表すフェニル基の一または二以上の水素原子は置換されていてもよく、その置換基の具体例としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子等のハロゲン原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基等の直鎖アルキル基、イソプロピル基、t-ブチル基等の分岐鎖アルキル基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基等の低級アルコキシ基、N, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基等のN, N-ジ低級アルキルアミノ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基等の3-7員の環状アルキルアミノ基等が挙げられ、特に好ましい置換基は、低級アルコキシ基、N, N-ジ低級アルキルアミノ基、または3-7員の環状アルキルアミノ基である。

R'は、好ましくは、低級アルキル基（好ましくは二個の同一または異なっている低級アルキル基）、低級アルコキシ基、または基-NR'R'（R'およびR

は、前記で定義した内容と同義である。)で置換されていてもよいフェニル基を表す。

R'が表す置換フェニル基の好ましい例としては、2-クロロフェニル基、2-メチルフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、4-イソプロピルオキシフェニル基、4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル基、4-(N,N-ジエチルアミノ)フェニル基等が挙げられ、さらに好ましくは4-メトキシフェニル基、4-イソプロピルオキシフェニル基、4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル基、および4-(N,N-ジエチルアミノ)フェニル基である。

R'の好ましい例としては、2-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、4-イソプロピルオキシフェニル基、4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル基、4-(N,N-ジエチルアミノ)フェニル基等が挙げられ、さらに好ましくは4-メトキシフェニル基、4-イソプロピルオキシフェニル基、4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル基、および4-(N,N-ジエチルアミノ)フェニル基である。

本発明による製造法の好ましい態様においては、

(1) Rが、水素原子、生体内で加水分解され得る基、または製薬学的に許容される塩を形成するカチオンを表し、

Xが、臭素原子またはヨウ素原子を表し、

R'が、水素原子または水酸基の保護基を表し、

R'が、n-ブチル基またはフェニル基を表し、

R'が、カルボキシル基の保護基または生体内で加水分解され得る基を表し、

R'が、所望により置換されていてもよい低級アルキル基、または環上の一以上の水素原子が同一または異なって、ハロゲン原子、所望により置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、 $-NR'R'$  (R'およびR'は同一または異なって低級アルキル基を表すか、あるいはR'およびR'が一緒になって $-(CH_2)_n-$ 基 (nは2~6の整数)を示す。)で表される基からなる群から選択される基で置換されていてもよいフェニル基を表すことを特徴とする製造法、

(2) Rが、水素原子、生体内で加水分解され得る基、または製薬学的に許容さ



れる塩を形成するカチオンを表し、

Xが、臭素原子またはヨウ素原子を表し、

R<sup>1</sup>が、水素原子または水酸基の保護基を表し、

R<sup>2</sup>が、所望により置換されていてもよい低級アルキル基、または所望により置換されていてもよいアリール基を表し、

R<sup>3</sup>が、カルボキシ基の保護基または生体内で加水分解され得る基を表し、

R<sup>4</sup>が、低級アルコキシ基または-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>（R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は前記で定義した内容と同義である。）で表される基からなる群から選択される基で置換されていてもよいフェニル基を表すことを特徴とする製造法、

(3) Rが、水素原子、生体内で加水分解され得る基、または製薬学的に許容される塩を形成するカチオンを表し、

Xが、臭素原子またはヨウ素原子を表し、

R<sup>1</sup>が、水素原子または水酸基の保護基を表し、

R<sup>2</sup>が、所望により置換されていてもよい低級アルキル基、または所望により置換されていてもよいアリール基を表し、

R<sup>3</sup>が、カルボキシ基の保護基または生体内で加水分解され得る基を表し、

R<sup>4</sup>が、置換された低級アルキル基、または環上の一以上の水素原子が同一または異なって、ハロゲン原子、所望により置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>（R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は同一または異なってもよく、低級アルキル基を表すか、あるいはR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が一緒になって-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-基（nは2～6の整数）を示す。）で表される基からなる群から選択される基で置換されていてもよいフェニル基を表すことを特徴とする製造法が挙げられる。

式(I)の化合物の好ましい具体例としては、

2-ヨード-7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール、および

2-ブロモ-7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

が挙げられる。

式(II)の化合物の好ましい具体例としては、

(3S, 4R)-1-[アリルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル]-4-[(1R)-1-(ベンゾイルオキシカルボニル)エチ

ル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] アゼチジン-2-オン、  
が挙げられる。

式 (I I a) の化合物の好ましい具体例としては、

(3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - (4-メトキシベンゾイルオキシカルボニル) エチル] アゼチジン-2-オン、および

(3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - (4-ジメチルアミノベンゾイルオキシカルボニル) エチル] アゼチジン-2-オン  
が挙げられる。

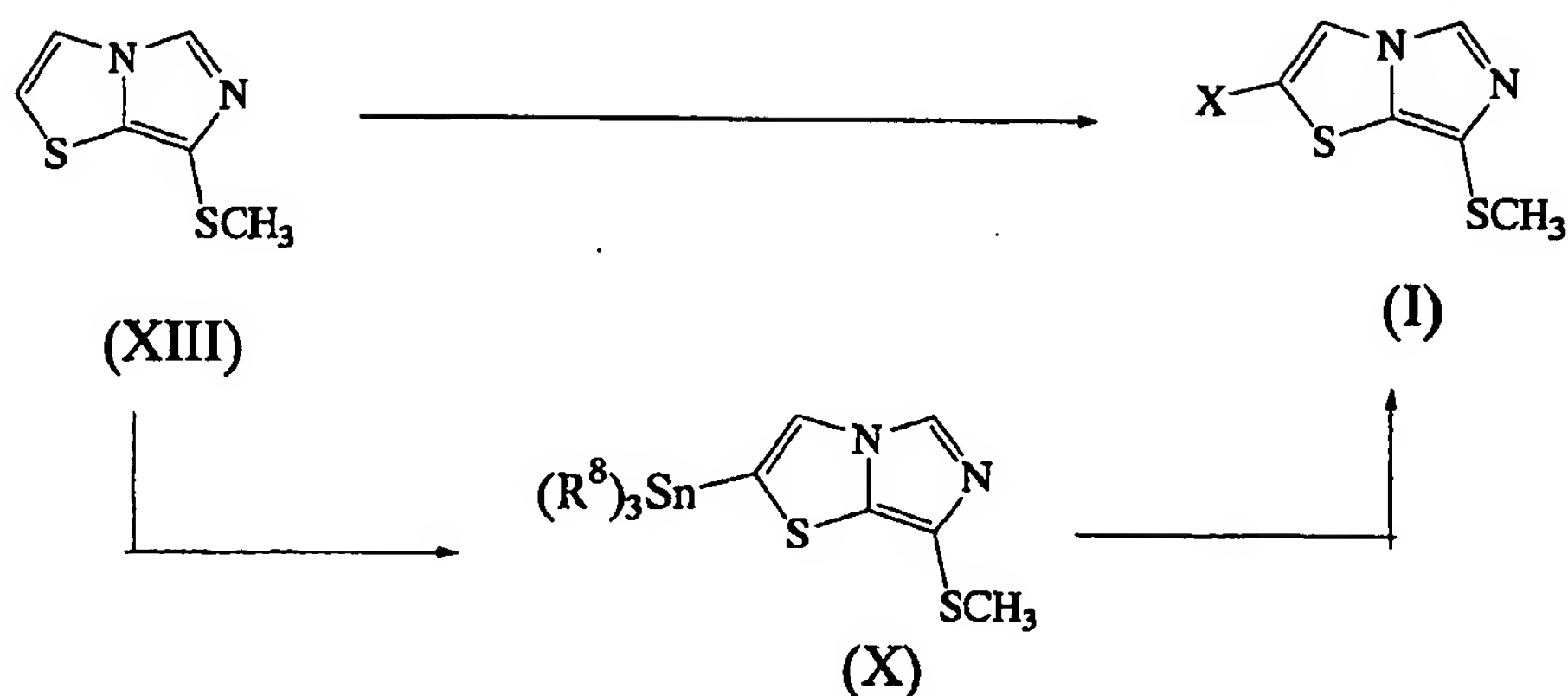
式 (I I I) の化合物の好ましい具体例としては、

(3S, 4R) - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - メチル-2 - (7-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル) - 2-オキソエチル] - 1 - [4-ニトロベンジルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] アゼチジン-2-オン、および

(3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - メチル-2 - (7-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル) - 2-オキソエチル] アゼチジン-2-オン  
が挙げられる。

式 (I) の化合物は、以下の方法で合成することができる。





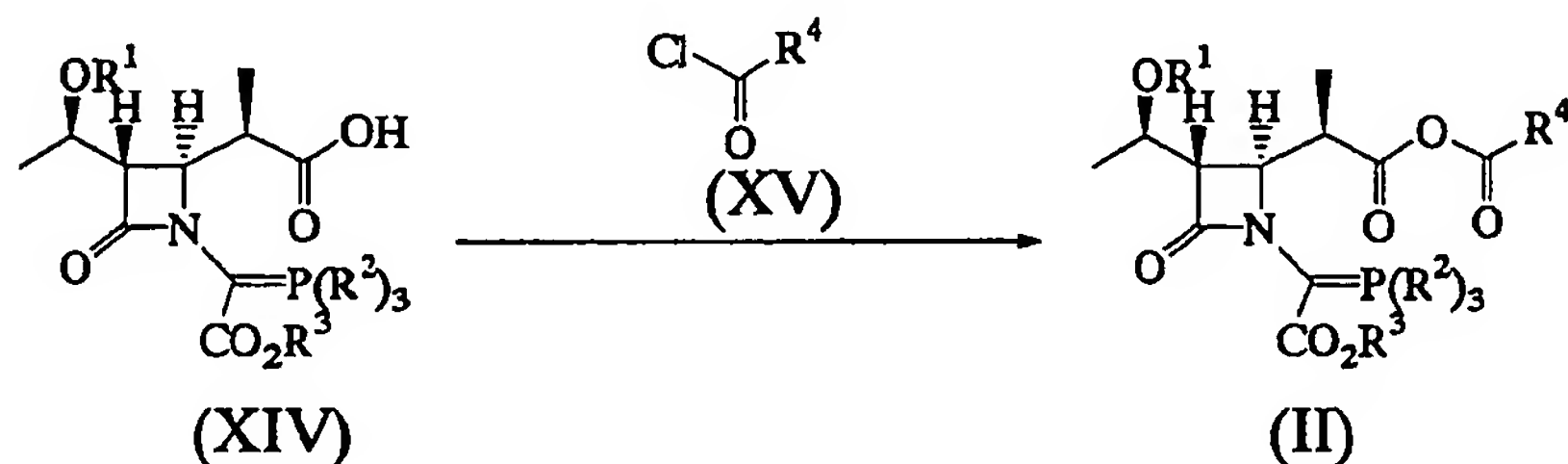
[上記式中、R'およびXは前記で定義した内容と同義である。]

式(XIII)で示される化合物(WO00/06581号に記載)を、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、トルエン、ベンゼン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の不活性な溶媒に溶解して、 $-100^{\circ}\text{C}$ から $+50^{\circ}\text{C}$ において、*n*-ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド等の塩基で処理した後、臭素、ヨウ素、1,2-ジブロモエタン、1,2-ジブロモテトラフルオロエタン、1,1,2,2-テトラブロモエタン、*N*-ブロモコハク酸イミド、*N*-ヨードコハク酸イミド、2-ブロモチアゾール等のハロゲン化剤を加えて、さらに10分から24時間反応させて通常の後処理にかけることにより、式(I)の化合物を得ることができる。

また、式(X)の化合物(WO00/06581号に記載)を、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、トルエン、ベンゼン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の不活性な溶媒に溶解して、 $-100^{\circ}\text{C}$ から $+50^{\circ}\text{C}$ において、*n*-ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド等の塩基で処理した後、臭素、ヨウ素、1,2-ジブロモエタン、1,2-ジブロモテトラフルオロエタン、1,1,2,2-テトラブロモエタン、*N*-ブロモコハク酸イミド、*N*-ヨードコハク酸イミド、2-ブロモチアゾール等のハロゲン化剤を加えて、さらに10分から24時間反応させて通常の後処理にかけることにより、式(I)の化合物を得ることができる。

このようにして得られた式 (I) の化合物は、沈殿化、結晶化あるいは、セファデックス等を用いるゲル濾過、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等を用いることにより、単離、精製することができる。

式 (II) の化合物は、以下の方法で合成することができる。



[上記式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は前記で定義した内容と同義である。]

式 (XIV) の化合物 (WO 98/32760号に記載) に対して、市販または対応するカルボン酸よりチオニルクロリド、シュウ酸クロリド等で容易に調製可能な式 (XV) の化合物を、1当量または過剰量用いて、1当量または過剰量の塩基存在下、不活性溶媒中、 $-20^\circ\text{C}$ から還流温度において、10分から24時間反応させた後、通常に分液精製により式 (II) の化合物を得ることができる。

式 (XV) の化合物の例として、ピバロイルクロリド、クロロピバロイルクロリド、ベンゾイルクロリド、2-メチルベンゾイルクロリド、3,4-ジクロロベンゾイルクロリド、2-クロロベンゾイルクロリド、2-メトキシベンゾイルクロリド、2-エトキシベンゾイルクロリド、4-メトキシベンゾイルクロリド、4-イソプロピルオキシベンゾイルクロリド、4-ジメチルアミノベンゾイルクロリド、4-ジエチルアミノベンゾイルクロリド等が挙げられる。

また、対応するカルボン酸の例として、ピバリン酸、クロロピバリン酸、安息香酸、2-メチル安息香酸、3,4-ジクロロ安息香酸、2-クロロ安息香酸、2-メトキシ安息香酸、2-エトキシ安息香酸、4-メトキシ安息香酸、4-イソプロピルオキシ安息香酸、4-ジメチルアミノ安息香酸、4-ジエチルアミノ安息香酸等が挙げられる。

この反応に於ける塩基の例としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[2,2,2]ウンデセン、ピリジン、4-ジメチル

アミノピリジン、2, 6-ルチジン等が挙げられる。

反応に利用可能な不活性溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、トルエン、ベンゼン等の単独または混合溶媒が挙げられる。

このようにして得られた式 (I I) の化合物は、必要ならば沈殿化、結晶化あるいは、セファデックス等を用いるゲル濾過、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等を用いて、単離、精製することができる。

式 (I I I) の化合物はグリニア試薬で処理した式 (I) の化合物を式 (I I) の化合物とを反応させることにより得ることができる。式 (I I I) の化合物を得る工程において、式 (I) の化合物は、式 (I I) の化合物に対して 1.0 当量または過剰量用いられる。

式 (I) の化合物と式 (I I) の化合物との反応は下記のようにして実施できる。

式 (I) の化合物を、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の不活性な溶媒に溶解または懸濁させて、 $-100^{\circ}\text{C}$  から  $+70^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $-80^{\circ}\text{C}$  から  $-20^{\circ}\text{C}$  でアルキルマグネシウムクロリド、アルキルマグネシウムブロミド、アルキルマグネシウムヨーダイド、アリールマグネシウムブロミド等、好ましくは、メチルマグネシウムヨーダイド、エチルマグネシウムブロミド等のグリニア試薬を加えて 10 分から 24 時間攪拌した後、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の不活性溶媒に溶解した式 (I I) の化合物を加えるか、あるいは、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の不活性溶媒に溶解した式 (I I) の化合物に、式 (I) の化合物をアルキルマグネシウムクロリド、アルキルマグネシウムブロミド、アルキルマグネシウムヨーダイド、アリールマグネシウムブロミド等、好ましくは、メチルマグネシウムヨーダイド、エチルマグネシウムブロミド

等のグリニア試薬で処理した溶液または懸濁液を加えて、さらに $-100^{\circ}\text{C}$ から $+70^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $-80^{\circ}\text{C}$ から $0^{\circ}\text{C}$ において10分から24時間反応させ、通常の後処理にかけることにより、式(III)の化合物を得ることができる。

得られた式(III)の化合物は、必要ならば沈殿化、結晶化あるいは、セファデックス等を用いるゲル濾過、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等を用いて精製して次工程に用いてもよい。

次いで式(III)の化合物は、通常のカルバベネム環を形成する工程、また必要であれば保護基を除去する工程、生体内で加水分解され得るエステル残基を導入する工程、および／または基 $-\text{CO}_2\text{R}$ において製薬学的に許容される塩を形成させる工程を実施することにより式(IV)の化合物へ変換することができる。

カルバベネム環を形成する工程は、当該分野で周知のウィッティヒ環化条件、すなわち、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の不活性溶媒に溶解した式(III)で示される化合物を、必要ならば触媒量の添加剤（好ましくはヒドロキノン）を加え、室温から還流温度で10分から24時間反応させることにより実施することができる。

保護基を除去する工程は、保護基 $\text{R}'$ および $\text{R}''$ をその保護基の種類により、上記閉環反応を行う前あるいは閉環反応を行った後に、一段階あるいは複数段階で脱保護反応を行うことからなる。

この際、保護基 $\text{R}'$ および $\text{R}''$ の除去のための脱保護反応は、用いた保護基の種類によって異なるが、一般にこの分野の技術で知られている通常の方法に従って行うことができる。

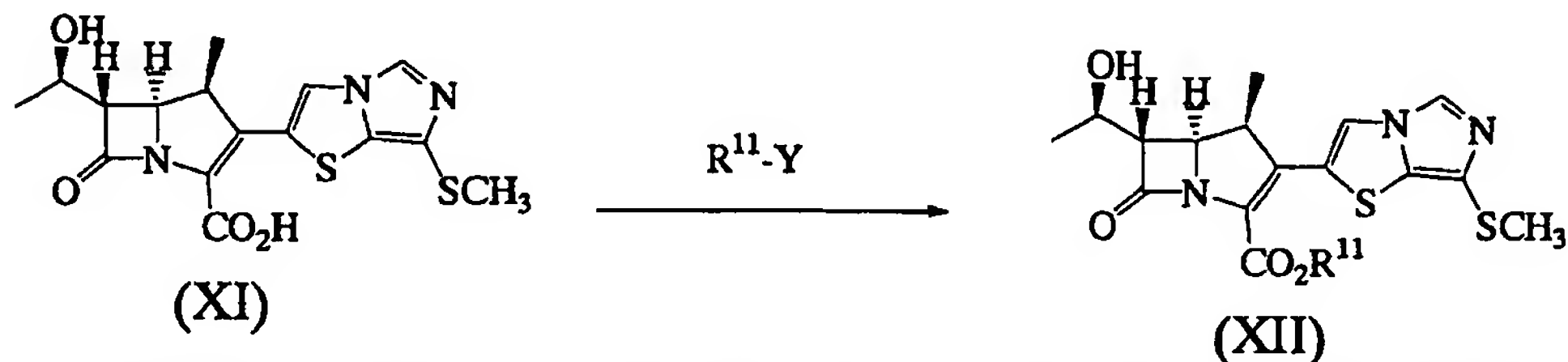
酸性条件下でいずれかまたは、全部が脱保護できる場合は、塩酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、クエン酸等の有機酸、または、塩化アルミニウム等のルイス酸等を用いる。

また、還元条件下で除去される場合には、各種の触媒による接触還元、または亜鉛、鉄等の金属還元剤を用いることができる。

また、 $\text{R}'$ がシリル系保護基（例えば、 $t$ -ブチルジメチルシリル基、トリメチルシリル基または、トリエチルシリル基等）の場合は、フッ素イオン試薬（例えば、テトラブチルアンモニウムフルオライド等）を用いることにより、さらには、

R<sup>1</sup>がアリルオキシカルボニル基、R<sup>3</sup>がアリル基の場合は、種々のパラジウム錯体（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）等）を用いることにより、容易に除去することができる。

R<sup>1</sup>が生体内で加水分解され得るエステル残基である式（I V）の化合物を製造する場合には、以下の工程に従って製造してもよい。



[上記式中、R<sup>11</sup>はC<sub>1-10</sub>アルキル基、アリールカルボニルオキシ低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、低級シクロアルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、低級シクロアルキル低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、ジシクロヘキシルメチルカルボニルオキシ低級アルキル基、アダマンタンカルボニルオキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、低級シクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、低級シクロアルキルオキシカルボニルオキシ（低級シクロアルキル）メチル基、低級シクロアルキル低級アルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、アダマンチルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、芳香環上に置換基を有してもよい2-インダニルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、アリールオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、芳香環上に置換基を有してもよい5-インダニルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、2-オキソ-5-低級アルキル-1,3-ジオキサレン-4-イルメチル基、芳香環上に置換基を有してもよい3-フタリジル基、芳香環上に置換基を有してもよい2-（3-フタリジリデン）エチル基を表し、YはCl、Br、I、-OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OSO<sub>2</sub>PhCH<sub>3</sub>を表す。]

すなわち、式（X I）で示される化合物に対して1当量または過剰量の塩基存在下、1当量または過剰量のR<sup>11</sup>-Yを、不活性溶媒中、-70～+50℃（好ま



しくは $-30 \sim +20^{\circ}\text{C}$ )において、10分から24時間反応させることにより式(XII)で示される化合物を得ることができる。

この反応に於ける塩基の例としては、有機塩基としてジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[2, 2, 2]ウンデセン、2, 6-ルチジン等、無機塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が挙げられる。

また $R''-Y$ としては、例えば、ベンゾイルオキシメチルヨーダイド、1-(ベンゾイルオキシ)エチルヨーダイド、1-(2-メチルベンゾイルオキシ)エチルヨーダイド、4-tert-ブチルベンゾイルオキシメチルヨーダイド、2, 4, 6-トリメチルベンゾイルオキシメチルヨーダイド、4-(N, N-ジ-n-プロピルアミノスルホニル)ベンゾイルオキシメチルヨーダイド、1-[4-(N, N-ジ-n-プロピルアミノスルホニル)ベンゾイルオキシ]エチルヨーダイド、2-ナフチルカルボニルオキシメチルヨーダイド、1-アダマンチルカルボニルオキシメチルヨーダイド、1-(1-アダマンチルカルボニルオキシ)エチルヨーダイド、シクロヘキシル(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)メチルヨーダイド、(1R, 2S, 5R)-(1)-メンチルオキシカルボニルオキシメチルヨーダイド、(1S, 2R, 5S)-(d)-メンチルオキシカルボニルオキシメチルヨーダイド、1-[(シクロヘキシルエトキシ)カルボニルオキシ]エチルヨーダイド、2-アダマンチルオキシカルボニルオキシメチルヨーダイド、1-(2-フェニル-1-エチルオキシカルボニルオキシ)エチルヨーダイド、1-(4-メチルフェノキシカルボニルオキシ)エチルヨーダイド、1-(2-メチルフェノキシカルボニルオキシ)エチルヨーダイド、1-(2-エチルフェノキシカルボニルオキシ)エチルヨーダイド、1-[2-(2-プロピル)フェノキシカルボニルオキシ]エチルヨーダイド、1-(2, 4-ジメチルフェノキシカルボニルオキシ)エチルヨーダイド、1-(2, 5-ジメチルフェノキシカルボニルオキシ)エチルヨーダイド、1-(3, 5-ジメチルフェノキシカルボニルオキシ)エチルヨーダイド、1-(2, 3, 5-トリメチルフェノキシカルボニルオキシ)エチルヨーダイド、1-(2, 6-ジメチルフェノキシカルボニルオキシ)メチルヨーダイド、2-メチル-1-(フェノキシカルボニルオキシ)

シ) - 1 - プロピルヨード、1 - (2 - メトキシフェノキシカルボニルオキシ) エチルヨード、1 - (1 - ナフトキシカルボニルオキシ) エチルヨード、(インダン - 5 - イル) オキシカルボニルオキシメチルヨード、1 - [(インダン - 5 - イル) オキシカルボニルオキシ] エチルヨード、1 - [(インダン - 5 - イル) オキシカルボニルオキシ] - 1 - プロピルヨード等が挙げられる。

反応に利用可能な不活性溶媒としては、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N, N - ジエチルホルムアミド、N, N - ジエチルアセトアミド、N - メチルピロリジノン、N, N - ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、ジエチルエーテル、アニソール、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、クロロホルム、トルエン、ベンゼン、ヘキサメチルホスホリクトリアミド、メタノール、エタノール等の単独または混合溶媒が挙げられる。

このようにして得られた式 (X I I) で示される化合物は、沈殿化、結晶化あるいは、セファデックス等を用いるゲル濾過、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等を用いることにより、単離、精製することができる。

基 - CO<sub>2</sub>R において製薬学的に許容される塩を形成させる工程は、慣用方法に従って実施できる。例えば、ナトリウム塩あるいはカリウム塩を調製する場合には、式 (X I I) で示される化合物を水に懸濁させ、氷冷下、1.0 当量の炭酸水素ナトリウム、あるいは炭酸水素カリウムの水溶液を加えて攪拌した後、そのまま凍結乾燥するかアセトニトリル、アセトン等の有機溶媒を用いて沈殿化または結晶化することにより実施できる。

### 実施例

本発明を下記例により説明するが、本発明は下記例に限定されるものではない。

#### [実施例 1] 2 - ヨード - 7 - メチルチオイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール

2 - (トリ - n - プチルスタニル) - 7 - メチルチオイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 0.23 g のテトラヒドロフラン 2.5 ml 溶液を - 50 °C に冷却し、



N-ヨードコハク酸イミド 0.11 g を加えた。同温度で 4 時間攪拌した後、反応混合物に酢酸エチル 50 ml を加え、希重曹水、希チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得られる残さにヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 の混合溶媒 3 ml を加え、得られる沈殿を濾過することにより、表題の化合物 0.13 g を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.42 (3H, s)、7.50 (1H, s)、7.93 (1H, s)

【実施例 2】 2-ブロモ-7-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-(トリ-n-ブチルスタニル)-7-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 6.89 g のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液を -78°C に冷却し、n-ブチルリチウムの 1.6 M-ヘキサン溶液を 10.8 ml 加えた。ただちに、1, 1, 2, 2-テトラブromoエタン 1.92 ml を加え、同温度で 30 分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得られる残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 2）で精製して、表題の化合物 1.49 g を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.41 (3H, s)、7.46 (1H, s)、7.95 (1H, s)

【実施例 3】 (1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル)-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸カリウム

a) (3S, 4R)-1-[アリルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル]-3-[(1R)-1-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-(ピバロイルオキシカルボニル)エチル]アゼチジン-2-オン

(3S, 4R)-1-[アリルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル]-3-[(1R)-1-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-(カルボキシ)エチル]アゼチジン-2-オン

3. 30 gのトルエン20 ml 溶液を氷水浴で冷却し、トリエチルアミン0.70 mlを加えた。塩化ピバロイル0.62 mlを滴下し、同温度で30分間攪拌した。反応混合物を周囲温度にした後、不溶物を濾過し、トルエン5 mlで洗浄した。濾液を合わせ、溶媒を留去することにより、(3S, 4R)-1-[アリルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル]-3-[(1R)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-(ピバロイルオキシカルボニル)エチル]アゼチジン-2-オンの粗生成物3.72 gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -0.20-0.10 (6H, m)、0.60-0.65, 0.95-1.05 (3H, m)、0.75-0.90 (9H, m)、1.24, 1.25 (9H, m)、1.30-1.35, 1.45-1.55 (3H, m)、2.45-3.10 (2H, m)、4.05-4.25 (2H, m)、4.40-4.70 (2H, m)、5.10-5.20 (1H, m)、5.25-5.40 (1H, m)、5.84-6.05 (1H, m)、7.45-7.60 (9H, m)、7.70-7.85 (6H, m)

b) (3S, 4R)-1-[アリルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル]-3-[(1R)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン

2-ヨード-7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール0.16 gのテトラヒドロフラン2 ml 溶液を-30°Cに冷却し、これに臭化エチルマグネシウムの1M-テトラヒドロフラン溶液を0.6 ml加え、同温度で30分間攪拌した。この反応混合物に、(3S, 4R)-1-[アリルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル]-3-[(1R)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-(ピバロイルオキシカルボニル)エチル]アゼチジン-2-オン0.37 gのテトラヒドロフラン1.5 ml 溶液を加え、周囲温度で30分間攪拌した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液50 mlに加え、酢酸エチル50 mlで抽出した。有機層を希塩酸、希重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム

で乾燥した。溶媒を留去して得られる残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製することにより、(3S, 4R)-1-[アリルオキシカルボニル（トリフェニルホスホラニリデン）メチル]-3-[(1R)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン 81mgを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -0.08 (3H, s)、-0.06 (3H, s)、0.80 (9H, s)、0.90 (3H, d, J=5.8 Hz)、1.46 (3H, d, J=6.7 Hz)、2.43 (3H, s)、2.55-2.60 (1H, m)、2.65-2.90 (2H, m)、3.75-3.80, 3.90-4.00 (1H, m)、4.15-4.25 (1H, m)、4.55-4.70 (2H, m)、5.10-5.25 (1H, m)、5.35-5.50, 6.00-6.10 (1H, m)、7.45-7.65 (9H, m)、7.70-7.85 (6H, m)、8.00-8.10 (2H, m)、8.56 (1H, s)

c) (1S, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸アリル

(3S, 4R)-1-[アリルオキシカルボニル（トリフェニルホスホラニリデン）メチル]-3-[(1R)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン 0.81gのトルエン 4ml 溶液を 90°Cで7時間加熱攪拌した。反応混合物を濃縮して得られる残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2:3）で精製することにより (1S, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸アリル 0.46gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.10 (6H, s)、0.90 (9H, s)、1.25-1.30 (6H, m)、2.42 (3H, s)、3.29 (1H, d

d,  $J = 5.5, 2.8 \text{ Hz}$ )、 $3.35 - 3.43$  (1H, m)、 $4.25 - 4.35$  (2H, m)、 $4.68 - 4.86$  (2H, m)、 $5.25 - 5.30$  (1H, m)、 $5.40 - 5.50$  (1H, m)、 $5.90 - 6.15$  (1H, m)、 $8.00$  (1H, s)、 $8.30$  (1H, s)

d) (1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 2 - (7 - メチルチオイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル) - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリル

(1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (4 - ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 1 - メチル - 2 - (7 - メチルチオイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル) - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリル 0.97 g のテトラヒドロフラン 9 ml 溶液を氷水浴で冷却し、酢酸 1.7 ml、フッ化テトラブチルアンモニウムの 1M - テトラヒドロフラン溶液 9.1 ml 加えた後、周囲温度で 40 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル 50 ml を加え、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% メタノール / 酢酸エチル) で精製して (1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 2 - (7 - メチルチオイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル) - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリル 0.72 g を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :  $1.29$  (3H, d,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ )、 $1.38$  (3H, d,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ )、 $2.44$  (3H, s)、 $3.33$  (1H, dd,  $J = 6.8, 2.8 \text{ Hz}$ )、 $3.40 - 3.50$  (1H, m)、 $4.24 - 4.40$  (2H, m)、 $4.70 - 4.90$  (2H, m)、 $5.28 - 5.32$  (1H, m)、 $5.43 - 5.50$  (1H, m)、 $5.90 - 6.05$  (1H, m)、 $8.02$  (1H, s)、 $8.30$  (1H, s)

e) (1S, 5R, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - (7 - メチルチオイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル) - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸カリウム

(1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチ

ル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸アリル0.10gの塩化メチレン1.2ml、酢酸エチル1.2ml溶液にアルゴン雰囲気下でトリフェニルホスフィン6.2mg、2-エチルヘキサン酸カリウム65.1mgを加え溶解させた。この反応混合物にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)13.8mgを加え、周囲温度で1時間攪拌した。この反応混合物に塩化メチレン10mlを加え、水3mlで3回抽出する。水槽を合わせ、濃縮して得られる残さをコスモシール40C<sub>18</sub>-PREP(10%メタノール水)で精製することにより表題の化合物53.3mgを得た。

NMR (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  (HOD=4.8ppm) : 1.24 (3H, d, J=7.1Hz)、1.32 (3H, d, J=6.3Hz)、2.35 (3H, s)、3.50-3.60 (2H, m)、4.20-4.35 (2H, m)、7.85 (1H, s)、8.10 (1H, s)

[実施例4] (3S, 4R)-3-[(1R)-1-( $\alpha$ -ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]-1-[4-ニトロベンジルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル]アゼチジン-2-オン

a) (3S, 4R)-3-[(1R)-1-( $\alpha$ -ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-1-[4-ニトロベンジルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル]-4-[(1R)-1-(ピバロイルオキシカルボニル)エチル]アゼチジン-2-オン

(3S, 4R)-3-[(1R)-1-( $\alpha$ -ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-(カルボキシ)エチル]-1-[4-ニトロベンジルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル]アゼチジン-2-オン3.77gのトルエン25ml溶液を氷水浴で冷却し、トリエチルアミン0.73mlを加えた。塩化ピバロイル0.62mlを滴下し、同温度で30分間攪拌した。反応混合物を周囲温度にした後、不溶物を濾過し、トルエン5mlで洗浄した。濾液を合わせ、溶媒を留去することにより、(3S, 4R)

—3— [(1R)—1—(t-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]—1—  
[4-ニトロベンジルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル]  
—4— [(1R)—1—(ピバロイルオキシカルボニル)エチル]アゼチジン—2—オンの粗生成物4.20 gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -0.10, -0.05 (6H, s)、0.80 (9H, s)、0.60-0.70, 1.00-1.05 (3H, m)、1.20 (9H, s)、1.30-1.35, 1.40-1.45 (3H, m)、2.45-3.10 (2H, m)、3.90-4.25 (1H, m)、4.80 (1H, br s)、4.95-5.00, 5.30-5.40 (2H, m)、7.40-7.60 (9H, m)、7.70-7.85 (8H, m)、8.15-8.25 (2H, m)

b) (3S, 4R)—3— [(1R)—1—(t-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]—4— [(1R)—1-メチル—2—(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール—2-イル)—2-オキソエチル]—1—[4-ニトロベンジルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル]アゼチジン—2—オン

2-ブロモ-7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール0.13 gのテトラヒドロフラン2 ml溶液を-30°Cに冷却し、これに臭化エチルマグネシウムの1M-テトラヒドロフラン溶液を0.5 ml加え、同温度で30分間攪拌した。この反応混合物を-50°Cに冷却した(3S, 4R)—3— [(1R)—1—(t-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]—1—[4-ニトロベンジルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル]—4— [(1R)—1—(ピバロイルオキシカルボニル)エチル]アゼチジン—2—オンのテトラヒドロフラン2 ml溶液に滴下し、同温度で12時間、周囲温度で5時間攪拌した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液50 mlに加え、酢酸エチル50 mlで抽出した。有機層を希塩酸、希重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製することにより表題の化合物68 mgを得た。



NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -0.9H (6H, s)、0.78 (9H, s)、0.98 (3H, d, J=5.9Hz)、1.15 (3H, d, J=7.1Hz)、2.40 (3H, s)、2.60-2.70 (2H, m)、2.80-2.90 (1H, m)、3.10-3.20 (1H, m)、4.80-5.00 (2H, m)、6.65-6.75 (2H, m)、7.45-8.25 (19H, m)

【実施例5】 (3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - メチル - 2 - (7-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール - 2-イル) - 2-オキソエチル] アゼチジン - 2-オン

a) (3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 4 - [(1R) - 1 - (ベンゾイルオキシカルボニル) エチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] アゼチジン - 2-オン

(3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - (カルボキシ) エチル] アゼチジン - 2-オン 3.30gのトルエン10ml溶液を氷水浴で冷却し、トリエチルアミン0.70mlを加えた。塩化ベンゾイル0.58mlを滴下し、同温度で30分間攪拌した。反応混合物を周囲温度にした後、不溶物を濾過し、トルエン5mlで洗浄した。濾液を合わせ、溶媒を留去することにより、(3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 4 - [(1R) - 1 - (ベンゾイルオキシカルボニル) エチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] アゼチジン - 2-オンの粗生成物3.67gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -0.13, -0.08, 0.05 (6H, s)、0.73, 0.77, 0.81 (9H, s)、0.63-0.64, 1.05-1.07 (3H, m)、1.32-1.33, 1.56-1.57 (3H, m)、2.



6.9–3.16 (3H, m)、4.11–4.18 (1H, m)、4.40–4.61 (2H, m)、5.08–5.10 (1H, m)、5.27–5.31 (1H, m)、5.90–5.97 (1H, m)、7.44–7.76 (17H, m)、8.00–8.15 (3H, m)

b) (3S, 4R)–1–[アリルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル]–3–[(1R)–1–(t-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]–4–[(1R)–1–メチル–2–(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール–2-イル)–2-オキソエチル]アゼチジン–2-オン

2-ヨード–7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール0.16gのテトラヒドロフラン2ml溶液を–30℃に冷却し、これに臭化エチルマグネシウムの1M–テトラヒドロフラン溶液を0.6ml加え、同温度で30分間撹拌した。この反応混合物に、(3S, 4R)–1–[アリルベンジルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル]–4–[(1R)–1–(ベンゾイルオキシカルボニル)エチル]–3–[(1R)–1–(t-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]アゼチジン–2-オン0.37gのテトラヒドロフラン1.5ml溶液を加え、氷水浴で30分間撹拌した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液50mlに加え、酢酸エチル50mlで抽出した。有機層を希塩酸、希重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製することにより、表題の化合物113mgを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: –0.08 (3H, s)、–0.06 (3H, s)、0.80 (9H, s)、0.90 (3H, d, J=5.8 Hz)、1.46 (3H, d, J=6.7 Hz)、2.43 (3H, s)、2.55–2.60 (1H, m)、2.65–2.90 (2H, m)、3.75–3.80, 3.90–4.00 (1H, m)、4.15–4.25 (1H, m)、4.55–4.70 (2H, m)、5.10–5.25 (1H, m)、5.35–5.50, 6.00–6.10 (1H, m)、7.45–7.65 (9H, m)、7.70–7.85 (6H, m)、8.00–8.10 (2H, m)、8.56 (1H, s)

【実施例6】 (3S, 4R)–1–[アリルオキシカルボニル(トリフェニルホ

スホラニリデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリル  
オキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - メチル - 2 - (7-メチルチオイミダ  
ゾ [5, 1-b] チアゾール - 2-イル) - 2-オキソエチル] アゼチジン - 2  
-オン

a) (3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニ  
リデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ)  
エチル] - 4 - [(1R) - 1 - (4-メトキシベンゾイルオキシカルボニル)  
エチル] アゼチジン - 2-オン

(3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニ  
リデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エ  
チル] - 4 - [(1R) - 1 - (カルボキシ) エチル] アゼチジン - 2-オン  
3.30 gのトルエン10 ml溶液を氷水浴で冷却し、トリエチルアミン0.70  
mlを加えた。塩化4-メトキシベンゾイル0.85 gを滴下し、同温度で30  
分間攪拌した。反応混合物を周囲温度にした後、不溶物を濾過し、トルエン5 ml  
で洗浄した。濾液を合わせ、溶媒を留去することにより、(3S, 4R) - 1 -  
[アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 -  
[(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1  
R) - 1 - (4-メトキシベンゾイルオキシカルボニル) エチル] アゼチジン -  
2-オンの粗生成物3.90 gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: -0.15, -0.10, 0.05, 0.10 (6  
H, s)、0.70, 0.75, 0.80 (9H, s)、0.55-0.60,  
1.05-1.10 (3H, m)、1.30-1.35, 1.55-1.60  
(3H, m)、2.45-3.20 (2H, m)、3.85 (3H, s)、  
4.10-4.20 (1H, m)、4.40-4.75 (3H, m)、5.05  
-5.10 (1H, m)、5.25-5.35 (1H, m)、5.85-6.0  
0 (1H, m)、7.35-7.60 (9H, m)、7.65-7.80 (6H,  
m)、7.95-8.05 (2H, m)、8.05-8.15 (2H, m)

b) (3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニ  
リデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ)

エチル] - 4 - [(1R) - 1 - メチル - 2 - (7 - メチルチオイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル) - 2 - オキシエチル] アゼチジン - 2 - オン  
 2 - ヨード - 7 - メチルチオイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 0.33 g の  
 テトラヒドロフラン 4 ml 溶液を -30°C に冷却し、これに臭化エチルマグネシ  
 ウムの 1M - テトラヒドロフラン溶液を 1.2 ml 加え、同温度で 30 分間攪拌  
 した。この反応混合物を -70°C に冷却し、(3S, 4R) - 1 - [アリルベン  
 ジルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1  
 R) - 1 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 -  
 (4 - メトキシベンゾイルオキシカルボニル) エチル] アゼチジン - 2 - オン  
 0.79 g のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液を加え、-40°C から -50°C で 3  
 時間、-20°C で 2 時間攪拌した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶  
 液 100 ml に加え、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層を希塩酸、希重  
 曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し  
 した。溶媒を留去して得られる残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸  
 エチル) で精製することにより、表題の化合物 0.39 g を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: -0.08 (3H, s)、-0.06 (3H, s)、  
 0.80 (9H, s)、0.90 (3H, d, J = 5.8 Hz)、1.46  
 (3H, d, J = 6.7 Hz)、2.43 (3H, s)、2.55 - 2.60 (1  
 H, m)、2.65 - 2.90 (2H, m)、3.75 - 3.80, 3.90 -  
 4.00 (1H, m)、4.15 - 4.25 (1H, m)、4.55 - 4.70  
 (2H, m)、5.10 - 5.25 (1H, m)、5.35 - 5.50, 6.0  
 0 - 6.10 (1H, m)、7.45 - 7.65 (9H, m)、7.70 -  
 7.85 (6H, m)、8.00 - 8.10 (2H, m)、8.56 (1H, s)

【実施例 7】 (3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホ  
 スホラニリデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t - ブチルジメチルシリル  
 オキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - メチル - 2 - (7 - メチルチオイミダ  
 ゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル) - 2 - オキシエチル] アゼチジン - 2  
 - オン

a) (3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニ

リデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - (4-ジメチルアミノベンゾイルオキシカルボニル) エチル] アゼチジン-2-オン

(3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - (カルボキシ) エチル] アゼチジン-2-オン  
7.26 g のテトラヒドロフラン 44 ml 溶液にトリエチルアミン 1.53 ml、4-ジメチルアミノピリジン 0.13 g を加えた。塩化 4-ジメチルアミノベンゾイル 2.02 g を加え、周囲温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 100 ml で希釈し、希塩酸、希水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより (3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - (4-ジメチルアミノベンゾイルオキシカルボニル) エチル] アゼチジン-2-オンの粗生成物 8.91 g を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -0.15 - 0.10 (6H, m)、0.50 - 0.55, 1.05 - 1.10 (3H, m)、0.70 - 0.85 (9H, m)、1.30 - 1.35, 1.55 - 1.60 (3H, m)、2.45 - 3.10 (2H, m)、3.03, 3.07 (6H, s)、4.10 - 4.25 (1H, m)、4.40 - 4.75 (3H, m)、5.10 - 5.15 (1H, m)、5.25 - 5.35 (1H, m)、5.90 - 6.00 (1H, m)、7.35 - 7.60 (9H, m)、7.65 - 7.80 (6H, m)、7.85 - 8.00 (4H, m)

b) (3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル) - 2-オキソエチル] アゼチジン-2-オン

2-ヨード-7-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 0.71 g のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液を -40°C に冷却し、これに臭化エチルマグネ

シウム<sub>2</sub>の1M-テトラヒドロフラン溶液を2.5 ml 加え、同温度で30分間攪拌した。この反応混合物を-70℃に冷却し、(3S, 4R)-1-[アリルベンジルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル]-3-[[(1R)-1-(4-ジメチルアミノベンゾイルオキシカルボニル)エチル]-4-[(1R)-1-(4-ジメチルアミノベンゾイルオキシカルボニル)エチル]アゼチジン-2-オン] 1.76 g のテトラヒドロフラン6 ml 溶液を加え、-40℃から-50℃で2時間攪拌した。反応混合物を周囲温度にした後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液100 ml に加え、酢酸エチル100 ml で抽出した。有機層を希塩酸、希重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製することにより、表題の化合物1.33 g を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: -0.08 (3H, s)、-0.06 (3H, s)、0.80 (9H, s)、0.90 (3H, d, J=5.8 Hz)、1.46 (3H, d, J=6.7 Hz)、2.43 (3H, s)、2.55-2.60 (1H, m)、2.65-2.90 (2H, m)、3.75-3.80, 3.90-4.00 (1H, m)、4.15-4.25 (1H, m)、4.55-4.70 (2H, m)、5.10-5.25 (1H, m)、5.35-5.50, 6.00-6.10 (1H, m)、7.45-7.65 (9H, m)、7.70-7.85 (6H, m)、8.00-8.10 (2H, m)、8.56 (1H, s)

【実施例8】 (1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム

(1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸アリル 3.00 g と2-エチルヘキサン酸ナトリウム1.31 g より、実施例3-e)と同様にして得られた水抽出液34 ml をアセトニトリル34

0 ml へ滴下し、析出した沈殿物を濾取し表題化合物 2.26 g を得た。

NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  (HOD=4.8 ppm) : 1.25 (3H, d,  $J=7.2$  Hz)、1.32 (3H, d,  $J=6.4$  Hz)、2.37 (3H, s)、3.50–3.60 (2H, m)、4.25–4.35 (2H, m)、7.90 (1H, s)、8.12 (1H, s)

[実施例 9] (1S, 5R, 6S)–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–2–(7–メチルチオイミダゾ [5, 1–b] チアゾール–2–イル)–1–カルバベン–2–エム–3–カルボン酸ピバロイルオキシメチル

(1S, 5R, 6S)–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–2–(7–メチルチオイミダゾ [5, 1–b] チアゾール–2–イル)–1–カルバベン–2–エム–3–カルボン酸ナトリウム 28 mg を DMF に溶解し、アルゴン雰囲気下、 $-30^{\circ}C$  で炭酸水素ナトリウム 2 mg 及びピバロイルオキシメチルヨード 0.019 ml を加え 1.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、半飽和食塩水で 3 回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、5 ml まで減圧濃縮して得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール=30：1）で精製することにより表題化合物 27 mg を得た。

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.19 (9H, s), 1.27 (3H, d,  $J=7.4$  Hz), 1.35 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.02 (1H, br. s), 2.42 (3H, s), 3.32 (1H, dd,  $J_1=6.5$  Hz,  $J_2=2.8$  Hz), 3.44 (1H, m), 4.29 (1H, m), 4.36 (1H, dd,  $J_1=9.6$  Hz,  $J_2=2.8$  Hz), 5.86, 5.97 (2H, ABq,  $J=5.5$  Hz), 8.04 (1H, s), 8.28 (1H, s)

MS (TSP) : 494 ( $M^+ + H$ )

[実施例 10] (1S, 5R, 6S)–6–((1R)–1–ヒドロキシエチル)–1–メチル–2–(7–メチルチオイミダゾ [5, 1–



b] チアゾール-2-イル)-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル (ジアステレオマー混合物)

実施例 9 と同様にして、(1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル)-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム 26 mg と 1-(エトキシカルボニルオキシ)エチルヨーダイド 31 mg より表題化合物 24 mg を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.29-1.40 (9H, m), 1.59, 1.65 (total 3H, each, J=5.5 Hz), 2.42 (3H, s), 3.32 (1H, m), 3.43 (1H, m), 4.18-4.28 (4H, m), 6.93 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.37, 8.38 (total 1H, each)

MS (TSP): 496 (M<sup>+</sup>+H)

[実施例 11] (1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル)-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル (ジアステレオマー混合物)

実施例 9 と同様にして、(1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル)-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム 314 mg と 1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチルヨーダイド 300 mg より表題化合物 261 mg を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.27 (3H, m), 1.37 (3H, m), 1.20-2.00 (10H, m), 1.59, 1.65 (total 3H, each, J=5.5 Hz), 2.44 (3H,

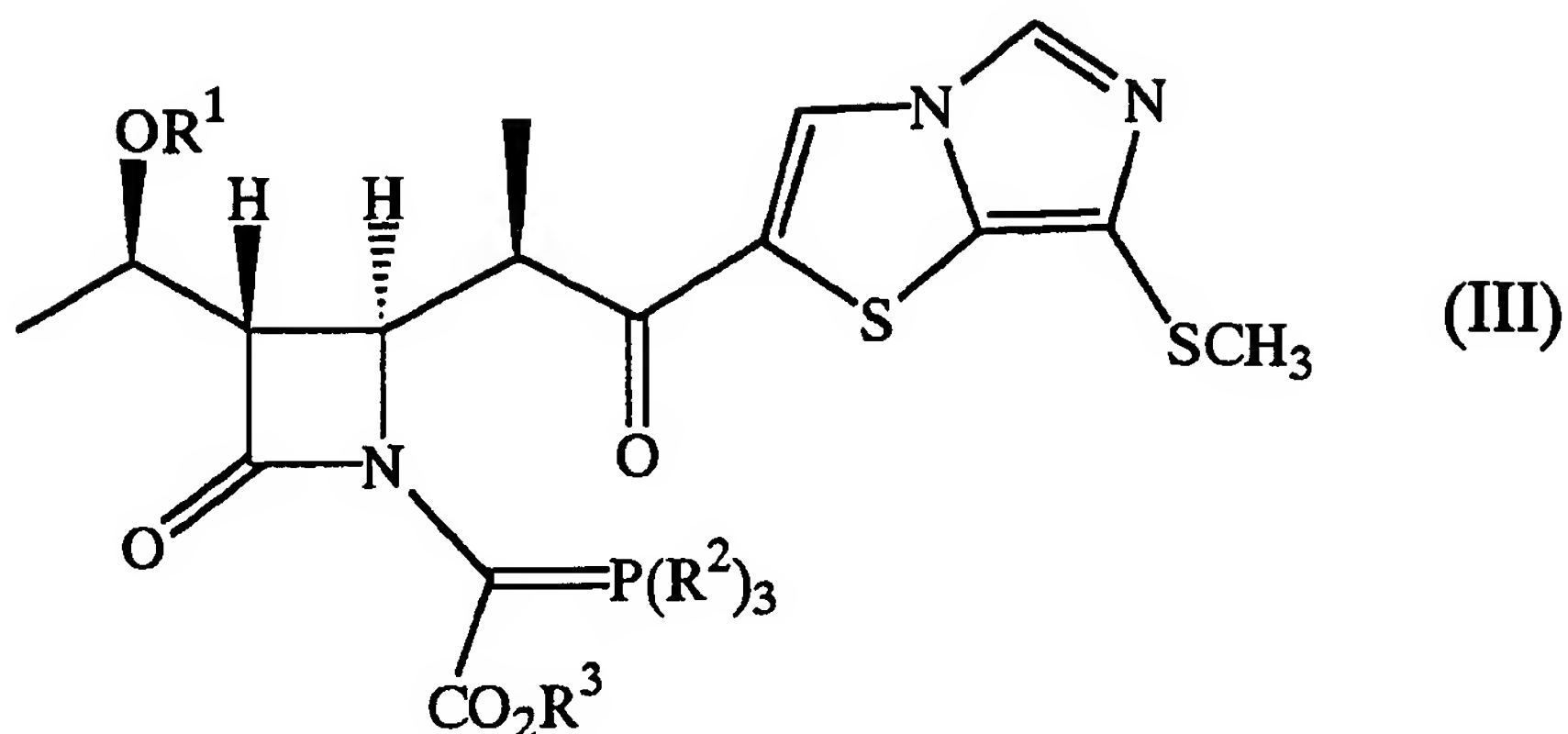


s) , 3 . 3 1 ( 1 H , m ) , 3 . 4 2 ( 1 H , m ) , 4 . 3 2 ( 1 H ,  
m ) , 4 . 6 6 ( 1 H , m ) , 6 . 9 4 ( 1 H , m ) , 8 . 0 2 ( 1 H ,  
s ) , 8 . 3 8 ( 1 H , s )

MS ( T S P ) : 5 5 0 ( M <sup>+</sup> + H )

## 請 求 の 範 囲

## 1. 式 (III) の化合物:



[上記式中、

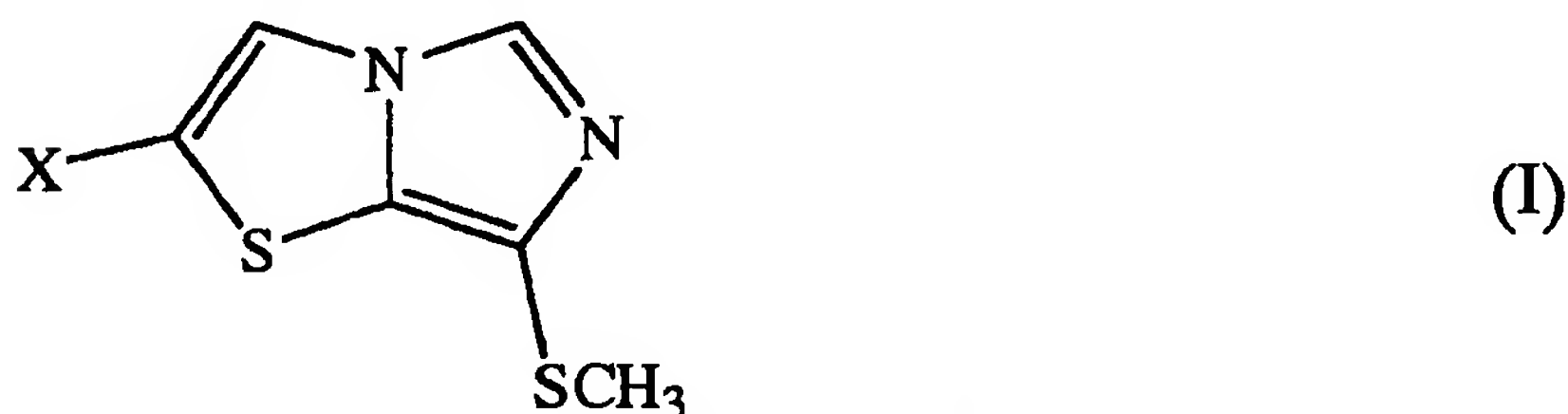
R<sup>1</sup>は、水素原子または水酸基の保護基を表し、

R<sup>2</sup>は、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子または低級アルキル基（このアルキル基は1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよいアリール基を表し、

R<sup>3</sup>は、カルボキシ基の保護基、または生体内で加水分解され得る基を表す。]

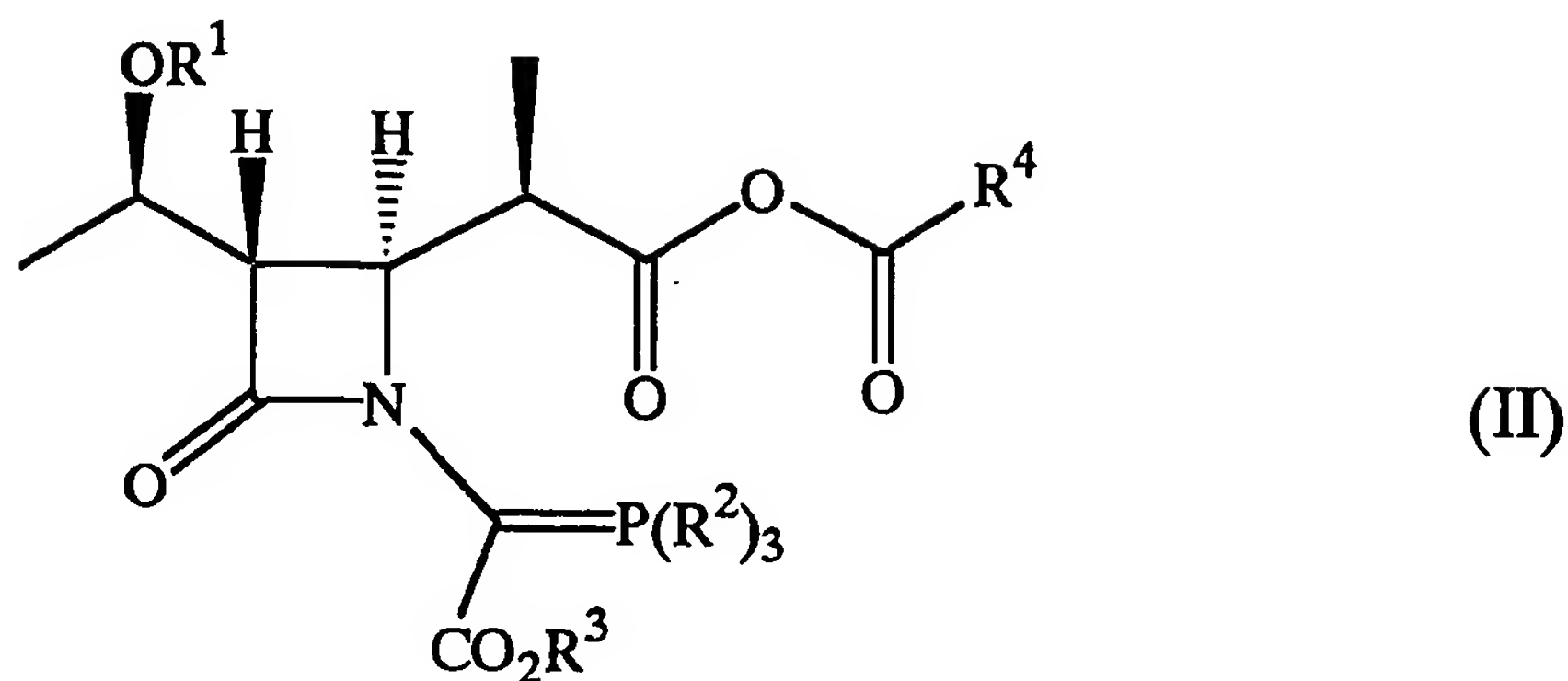
の製造法であって、

式 (I) の化合物:



[上記式中、Xは、ハロゲン原子を表す。]

をグリニア試薬で処理した反応混合物と、式 (II) の化合物:



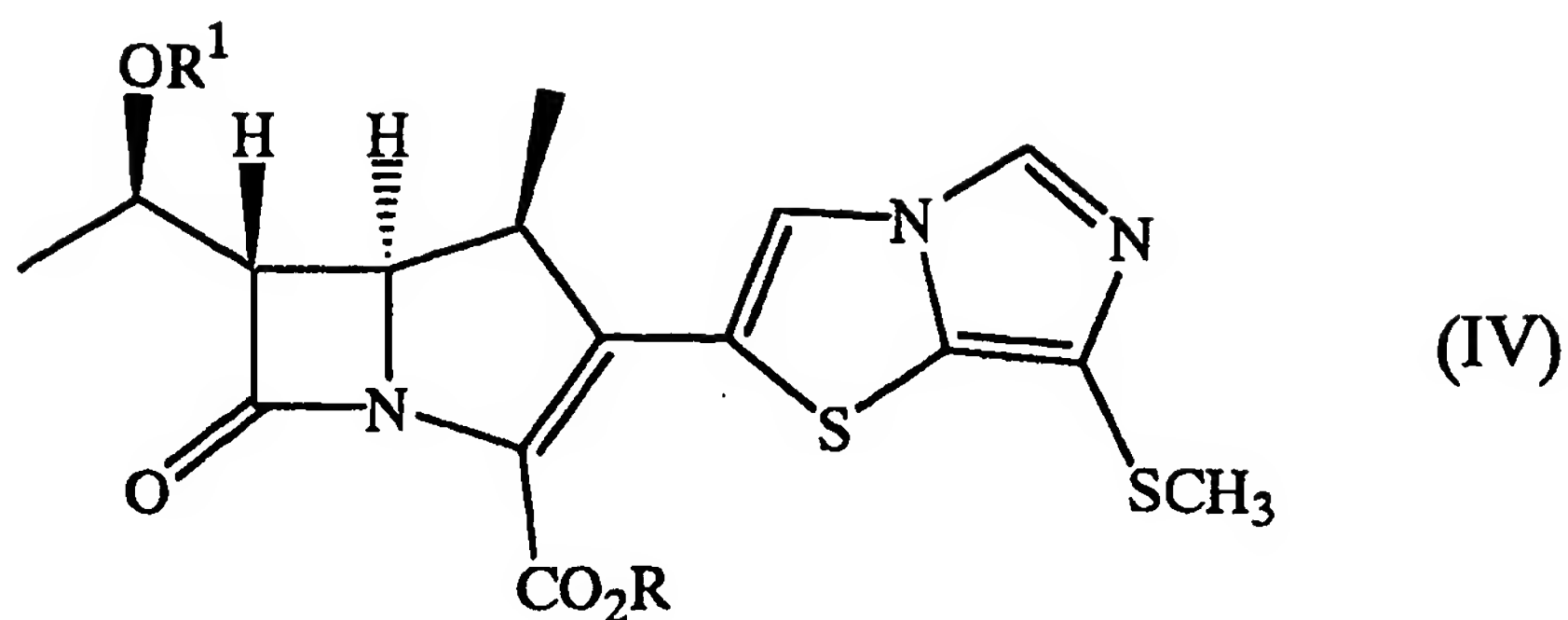
〔上記式中、 $R^1$ は、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルコキシ基、および $-NR'R'$  ( $R'$ および $R'$ は、同一または異なっていてもよく、低級アルキル基をあらわすか、あるいは $R'$ および $R'$ が一緒になって $-(CH_2)_n-$ 基 ( $n$ は2～6の整数)を表す。)からなる群から選択される同一または異なっていてもよい1以

上の基で置換されていてもよいフェニル基を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ は式(III)で定義した内容と同義である。〕

とを反応させる工程を含んでなる、製造法。

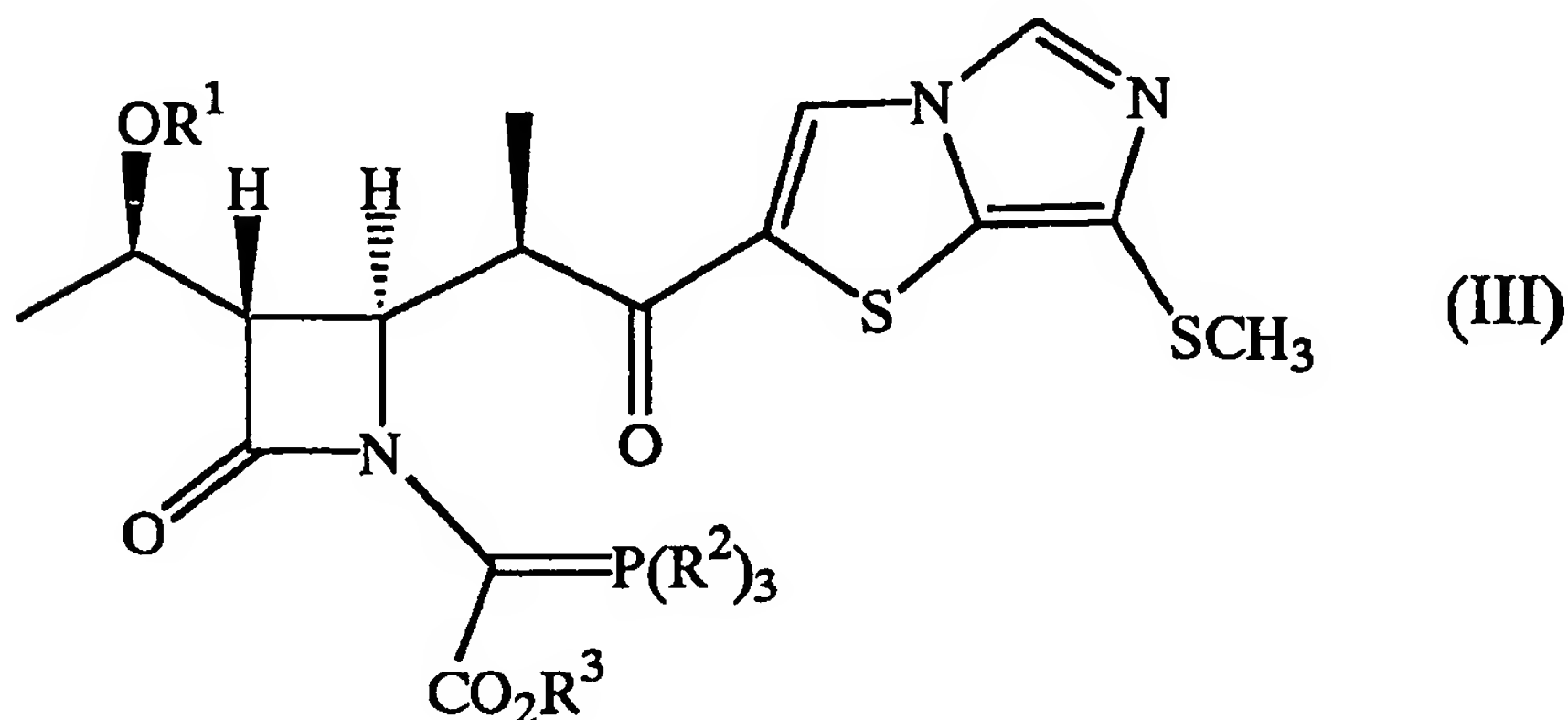
2.  $R^4$ が、低級アルキル基、低級アルコキシ基、または基 $-NR'R'$  ( $R'$ および $R'$ は、請求項1で定義した内容と同義である。)で置換されていてもよいフェニル基を表す、請求項1に記載の製造法。

3. 式(IV)の化合物：



[上記式中、R'は、水素原子または水酸基の保護基を表し、Rは、水素原子または生体内で加水分解され得る基を表すか、あるいは製薬学的に許容される塩を形成するカチオンを表す。] の製造法であって、

式 (III) の化合物



[上記式中、

R'は、水素原子または水酸基の保護基を表し、

R'は、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子または低級アルキル基（このアルキル基は1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよいアリール基を表し、

R'は、カルボキシ基の保護基、または生体内で加水分解され得る基を表す。]

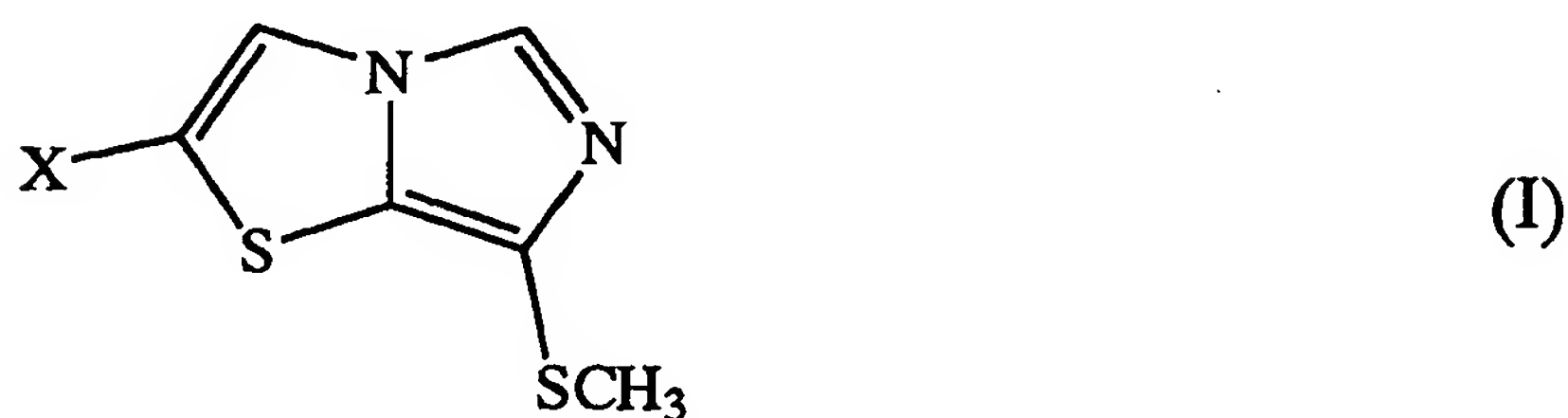
を環化反応に付してカルバペネム環を形成させる工程と

必要であれば、保護基を除去する工程および／または生体内で加水分解され得るエステル残基を導入する工程および／または基-CO₂Rにおいて製薬学的に許容される塩を形成させる工程と

を含んでなる製造法。

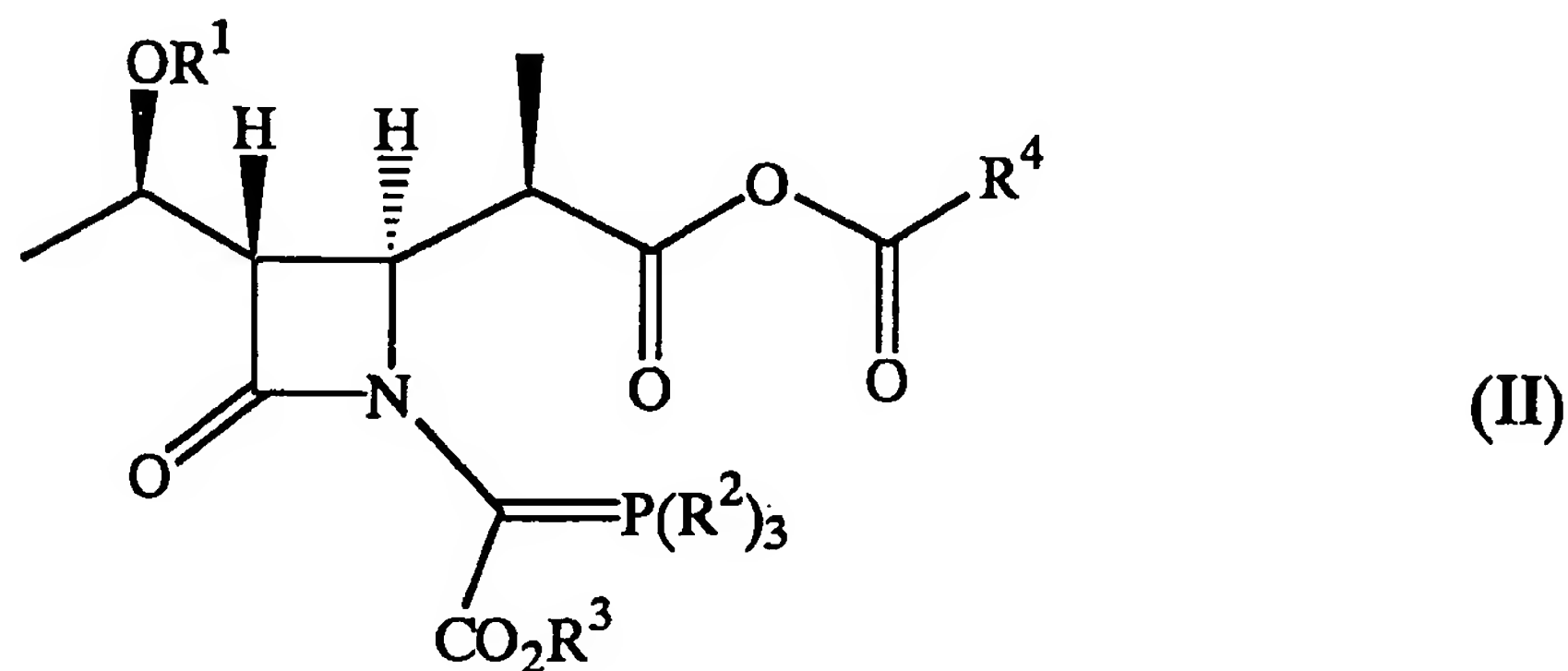
4. 式 (I I I) の化合物の環化反応の前に、請求項 1 または 2 に記載の方法に従って式 (I I I) の化合物を製造する工程を含んでなる、請求項 3 に記載の製造法。

5. 式 (I) の化合物。



[上記式中、Xは、ハロゲン原子を表す。]

6. 式 (I I) の化合物。



[上記式中、

R'は、水素原子または水酸基の保護基を表し、

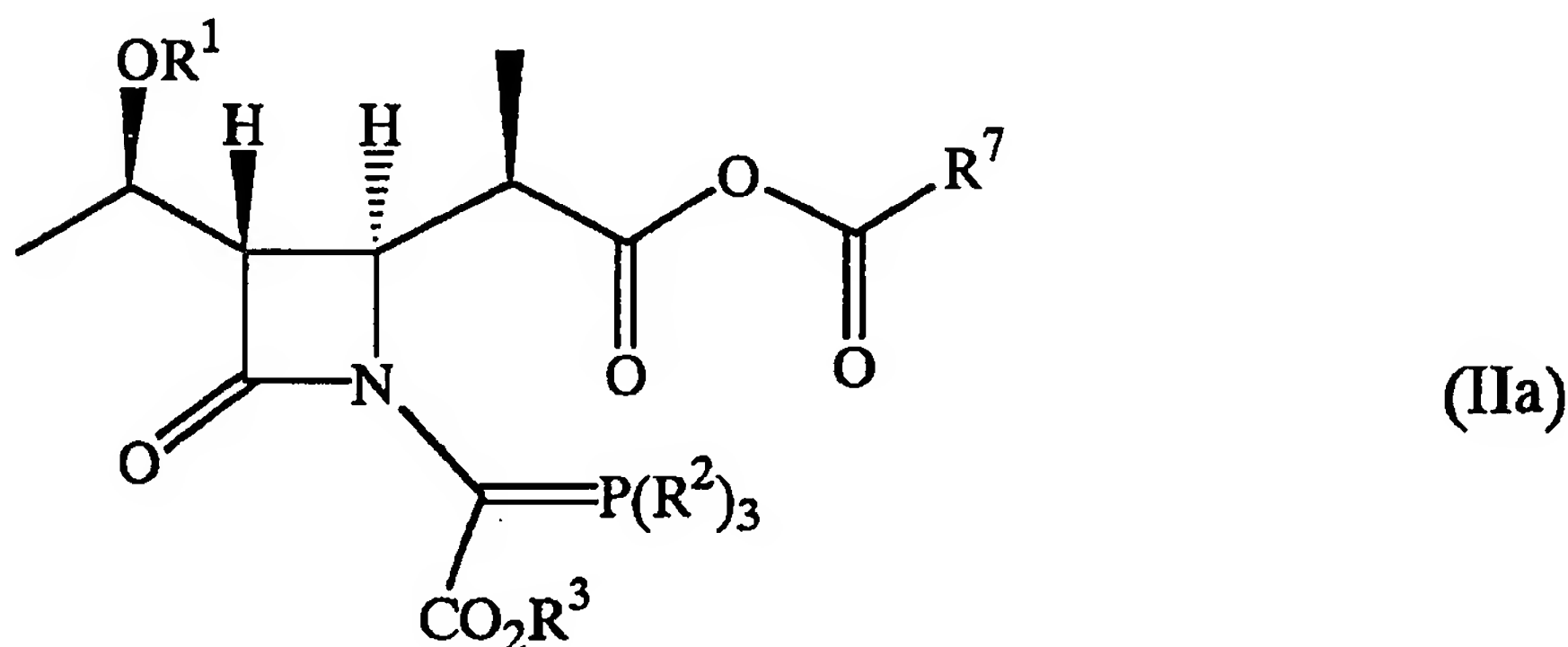
R'は、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子または低級アルキル基（このアルキルは1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよいアリール基を表し、

R'は、カルボキシ基の保護基、または生体内で加水分解され得る基を表し、

R'は、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、ま

たはハロゲン原子、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルコキシ基、および $-NR'R'$  ( $R'$ および $R'$ は、同一または異なっていてもよく、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基を表すか、あるいは $R'$ および $R'$ が一緒になって $-(CH_2)_n-$ 基 ( $n$ は2~6の整数)を表す。) からの群から選択される同一または異なっていてもよい1以上の基で置換されていてもよいフェニル基を表す。]

7. 式 (IIa) の化合物。



[上記式中、

$R^1$ は、水素原子または水酸基の保護基を表し、

$R^2$ は、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子または低級アルキル基 (このアルキルは1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい) により置換されていてもよいフェニル基を表し、

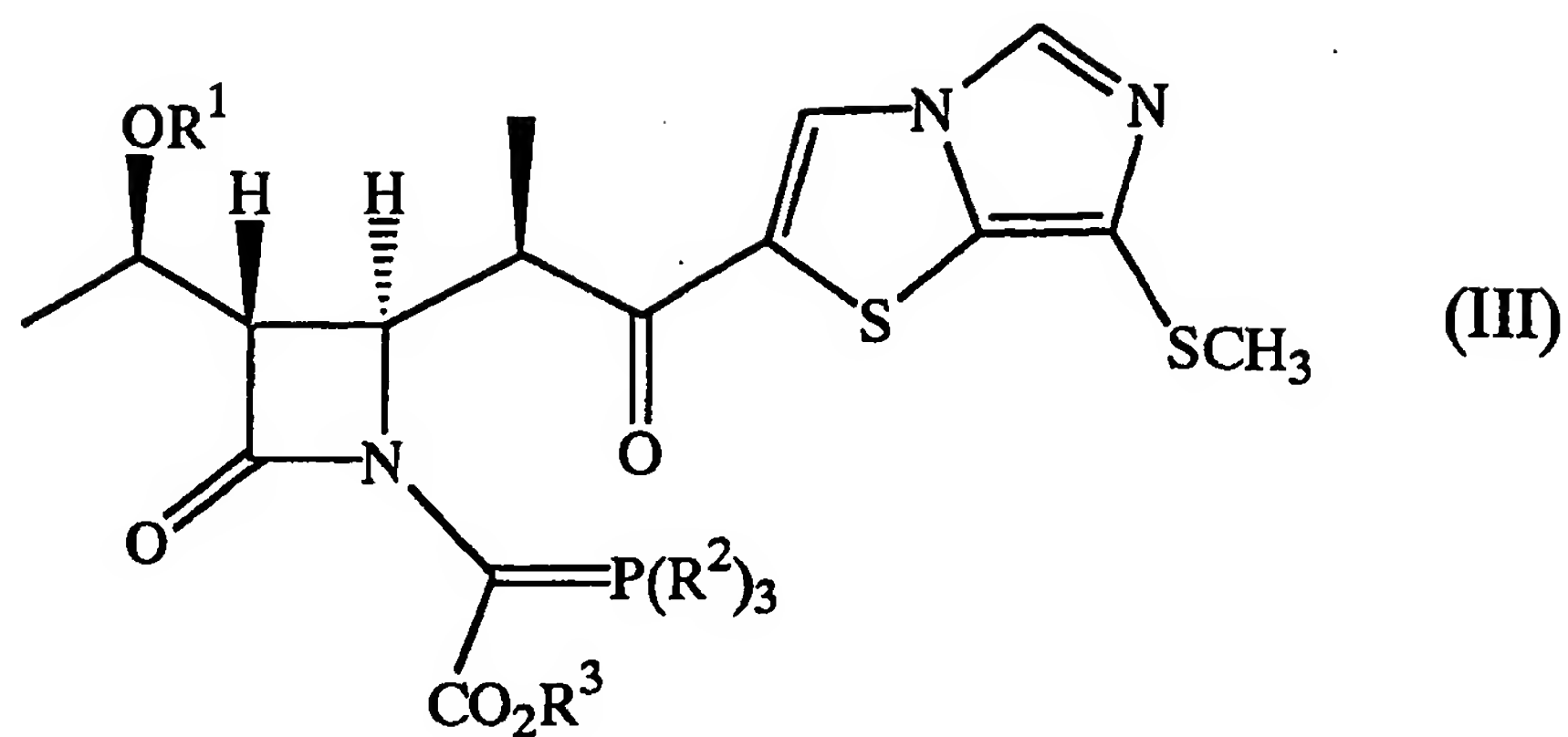
$R^3$ は、カルボキシ基の保護基、または生体内で加水分解され得る基を表し、

$R^4$ は、低級アルコキシ基または基 $-NR'R'$  ( $R'$ および $R'$ は、同一または異なっていてもよく、低級アルキル基を表すか、あるいは $R'$ および $R'$ が一緒になって $-(CH_2)_n-$ 基 ( $n$ は2~6の整数)を表す。) で置換されていてもよいフェニル基を表す。]

8. 式 (III) の化合物。



41



[上記式中、

$R^1$ は、水素原子または水酸基の保護基を表し、

$R^2$ は、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子または低級アルキル基（このアルキルは1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよいアリール基を表し、

$R^3$ は、カルボキシル基の保護基、または生体内で加水分解され得る基を表す。]

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00439

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07F9/568, C07D513/04, 519/00, A61K31/429,  
A61P31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07F9/568, C07D513/04, 519/00, A61K31/429

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)  
REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 98/32760, A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 30 July, 1998 (30.07.98) & AU, 9856785, A1 & BR, 9807647, A & EP, 1022279, A1	1-8
PA	WO, 00/6581, A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 10 February, 2000 (10.02.00) & AU, 9948024, A	1-8
A	EP, 760370, A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 05 March, 1997 (05.03.97) & WO, 96/28455, A1 & KR, 97702865, A & US, 5990101, A & CA, 2189995, C & CN, 1148390, A	1-8
A	EP, 89139, A2 (Beecham Group PLC), 21 September, 1983 (21.09.83) & JP, 58-174383, A	1-8
A	EP, 10316, A1 (Merk & Co., Inc.), 30 April, 1980 (30.04.80) & US, 4260627, A & DK, 7904462, A	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing  
date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means  
"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
24 April, 2001 (24.04.01)

Date of mailing of the international search report  
01 May, 2001 (01.05.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00439

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	& JP, 55-69586, A & US, 4465632, A  Guthikonda, R. N., et al., "Structure-activity relationships in the 2-arylcarbapenem series: Synthesis of 1-methyl-2-aryl-carbapenems." J. Med. Chem., 30(5), 871-80 (1987)	1-8

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. C07F9/568, C07D513/04, 519/00, A61K31/429, A61P31/04		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. C07F9/568, C07D513/04, 519/00, A61K31/429		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN) REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 98/32760, A1 (明治製菓株式会社), 30. 7 月. 1998 (30. 07. 98) &AU, 9856785, A1 &BR, 9807647, A &EP, 1022279, A1	1-8
PA	WO, 00/6581, A1 (明治製菓株式会社), 10. 2月. 2000 (10. 02. 00), &AU, 9948024, A	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 24. 04. 01	国際調査報告の発送日 01.05.01	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 星野 紹英 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3443	4H 8217

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 760370, A1 (明治製菓株式会社), 5. 3月. 1997 (05. 03. 97) &WO, 96/28455, A1 &KR, 97702865, A &US, 5990101, A &CA, 2189995, C &CN, 1148390, A	1-8
A	EP, 89139, A2 (Beecham Group PLC, ), 21. 9月. 1983 (21. 09. 83) &JP, 58-174383, A	1-8
A	EP, 10316, A1 (Merk & Co., Inc.), 30. 4月. 1980 (30. 04. 80) &US, 4260627, A &DK, 7904462, A &JP, 55-69586, A &US, 4465632, A	1-8
A	Guthikonda, R.N., et al., "Structure-activity relationships in the 2-arylcarbapenem series: Synthesis of 1-methyl-2-aryl-cabapenems." J. Med. Chem., <u>30</u> (5), 871-80(1987)	1-8